

**- MASTER de Condicionantes Genéticos, Nutricionales y ambientales del  
crecimiento y desarrollo -**

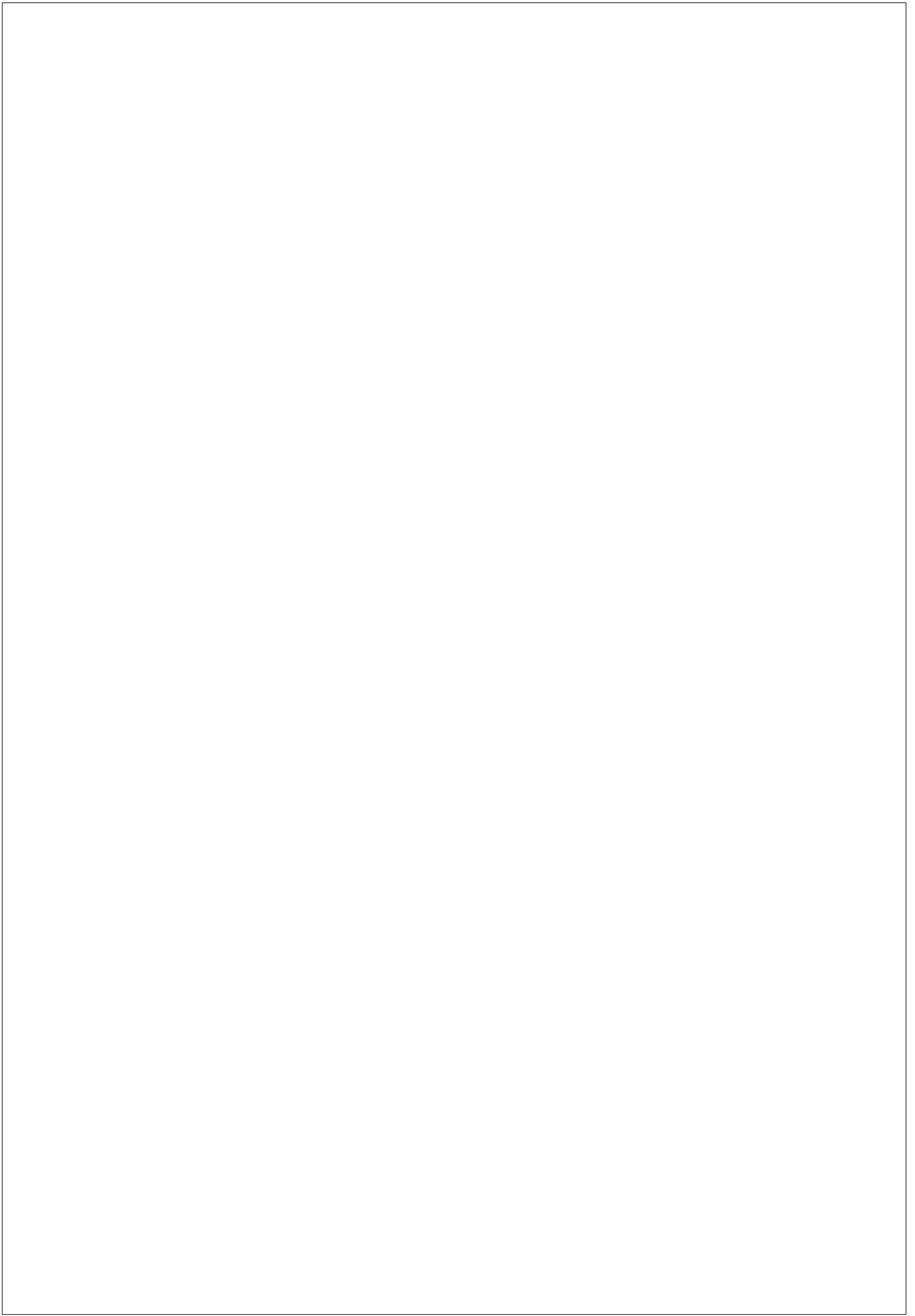
**- CURSO: 2013-2014 -**

"Análisis de las diferentes variantes genéticas en pacientes con  
estudio del Receptor de IGF-1"

Autor: José Miguel Martínez de Zabarte Fernández

Tutor (1): Jesús María Garagorri Otero

Tutor (2): Antonio de Arriba Muñoz



## **"Análisis de las diferentes variantes genéticas en pacientes con estudio del del Receptor de IGF-1"**

Autor: José Miguel Martínez de Zabarte Fernández.

25200180-T.

Tutor: Antonio de Arriba Muñoz.

DNI: 04210627-V.

Línea de investigación: Crecimiento y desarrollo.

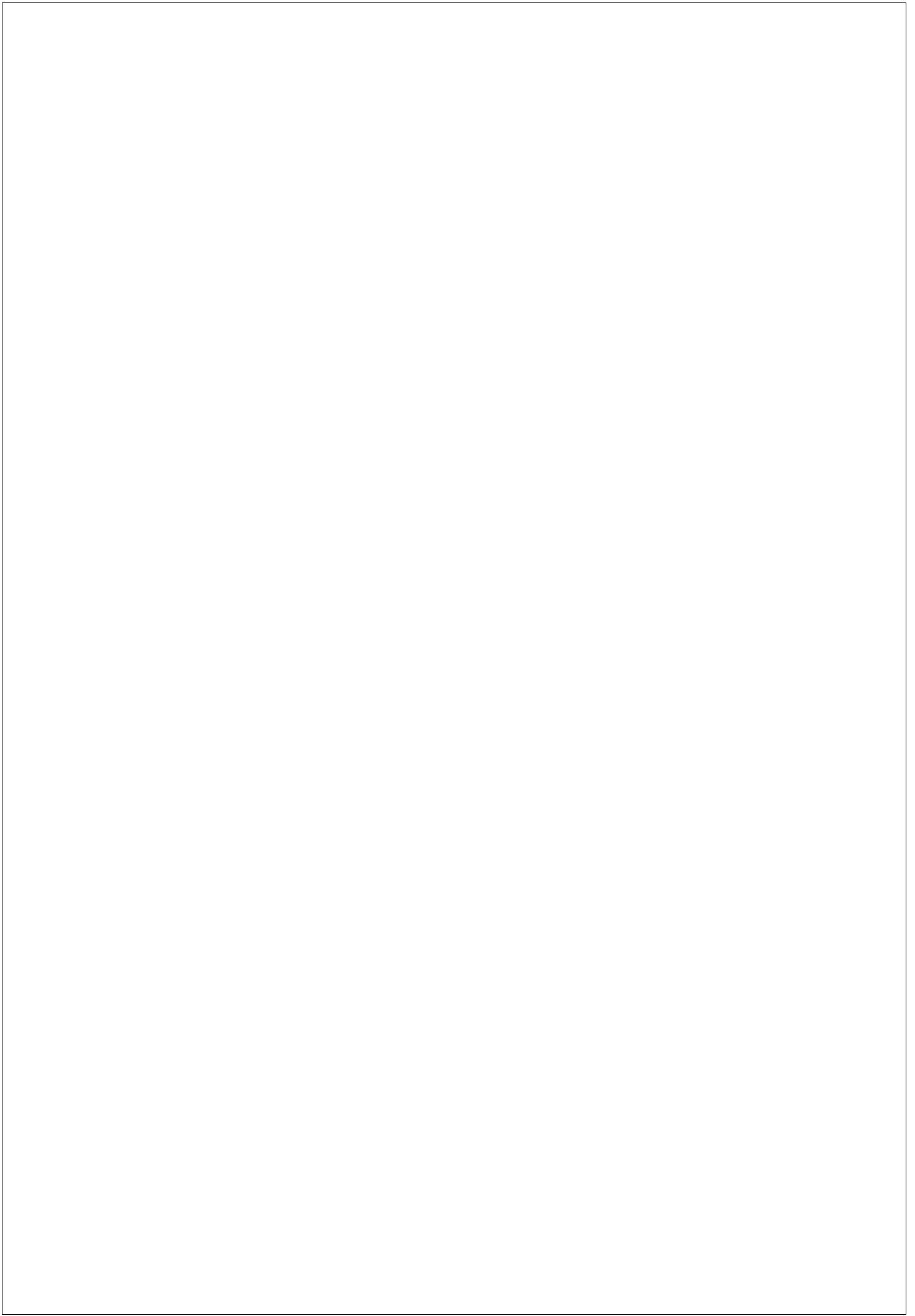
Centro de realización del trabajo: Hospital Universitario Miguel Servet (Materno-Infantil).

Resumen: La baja talla en el niño es un problema frecuente que debe estudiarse para instaurar el tratamiento adecuado cuando esté indicado. Entre estas causas de baja talla se encuentran las alteraciones en el receptor de IGF-1R. Se han descrito en múltiples ocasiones mutaciones que afectan a este receptor y que producen un déficit en el crecimiento del niño. Existe controversia en cuanto al papel que representan los polimorfismos que afectan a IGF-1R como posibles causantes de baja talla infantil. En el presente trabajo se estudian algunos de estos polimorfismos y mutaciones y sus posibles consecuencias en el crecimiento del niño.

Palabras clave: IGF-1R, mutaciones IGF-1R, polimorfismos IGF-1R, crecimiento infantil, tratamiento con rGH, baja talla infantil.

Abstract: Short stature in children is a common problem to be considered for appropriate therapy when it is indicated. One of this consist of alterations in the IGF-1R. Mutations affecting this receptor have been reported many times producing a deficit in the child's growth. There is some controversy about the role of polymorphisms affecting IGF-1R as a possible cause of low infant size. Some of theese polymorphisms and mutations and their potential impact on child growth are studied in this work .

Keywords: IGF-1R, mutations IGF-1R, polymorphism IGF-1R, infant growth, rGH treatment, low infant size.



# **ÍNDICE**

## **1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

1.1. Crecimiento y desarrollo del ser humano: talla baja	1
1.2. Descripción y alteraciones del eje somatotrofo	3
1.3. Estructura molecular de IGF-1	6
1.4. Estructura y funcionamiento del receptor IGF-1R	7

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

9

## **3. OBJETIVOS**

3.1. Objetivo principal	11
3.2. Objetivos secundarios	11

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

4.1. Tipo de estudio y muestra	13
4.1.1. Criterios de inclusión	13
4.1.2. Criterios de exclusión	13
4.1.3. Procedencia de la muestra	14
4.2. Procesamiento y materiales informáticos para la recogida de información	14
4.3. Recopilación de datos	15
4.4. Metodología antropométrica	16
4.5. Metodología del análisis bioquímico	17
4.6. Metodología estadística	18
4.7. Metodología del estudio genético	19

## **5. RESULTADOS**

5.1. Análisis descriptivo	
5.1.1 Características generales	21
5.1.2. Tratamiento con rGH	21
5.1.3. Pacientes con polimorfismo (PMF+)	21
5.1.4. Pacientes con mutación (MUT +)	24
5.1.5. Antecedentes personales y familiares	25
5.1.6. Estudio previo al tratamiento con rGH	27
5.1.7. Características generales del seguimiento en pacientes tratados con GH	28
5.5. Análisis estadístico	
5.2.1. Análisis de antecedentes personales y familiares	30
5.2.2 Talla adulta y respuesta al tratamiento	33
5.2.3 Análisis del polimorfismo E1013E (exón 16)	38
5.2.4 Comparación de alelos del polimorfismo E1013E	43
5.2.5 Análisis del polimorfismo IVS(+72)A/G (exón 15)	46

## **6. DISCUSIÓN**

6.1. Consideraciones generales	53
6.2. Antecedentes familiares y personales	53
6.3. Estudio previo al tratamiento con rGH	55
6.4. Características generales del seguimiento en pacientes tratados con GH	55
6.5. Talla adulta y respuesta al tratamiento	56
6.6. Análisis de los polimorfismos más frecuentes en la muestra	57
6.7. Análisis del polimorfismo E1013 (exón 16)	57
6.8. Análisis del polimorfismo IVS(+72)A/G (exón 15)	59

6.9. Limitaciones del estudio	59
6.10. Consideraciones para el futuro	60
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>61</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>63</b>

## **1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

### **1.1. CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL SER HUMANO: TALLA BAJA**

El crecimiento es el proceso biológico por el cual un organismo aumenta de masa y tamaño a la vez que experimenta una serie de cambios morfológicos y funcionales que afectan tanto al organismo de manera global como a cada una de sus partes de manera individual, hasta adquirir las características propias del estado adulto.

Entre los cambios que se producen durante el crecimiento, la ganancia ponderoestatural es una parte fundamental en el desarrollo del ser humano, y si ésta no se produce de manera adecuada puede causar problemas en el individuo tanto desde el punto de vista clínico como psicológico y de adaptación social.

Este proceso está regulado por múltiples factores: hormonales, genéticos, nutricionales, emocionales, sociales, económicos, ambientales...de modo que cada uno juega un papel con diferente relevancia en el desarrollo del ser humano.

De este modo, si se produce una alteración en alguno o varios de esos factores se producirá una alteración en el crecimiento que puede conllevar un retraso o modificación en el crecimiento y desarrollo del niño o incluso, más a largo plazo, una alteración en su talla final adulta.

Es por esto que la talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría, de forma que genera buen número de derivaciones a la consulta de Endocrinología pediátrica para estudio, seguimiento y en los casos que corresponda, tratamiento. En nuestro hospital supone el 60% de los motivos de consulta en endocrinología pediátrica.

En general, la talla baja se define como aquella que se encuentra situada por debajo de  $-2$  desviaciones estándar (SDS) para la edad y sexo del paciente en relación a la media de la población de referencia<sup>(1)</sup>. Esto debe valorarse siempre en contexto de la talla genética del paciente, que es aquella que previsiblemente debería alcanzar según la herencia genética proporcionada por sus padres, de modo que cuanto más se desvíe su percentil del normal para la población y del que debería seguir su talla genética, más probable es la existencia de una patología subyacente.

Entre los estudios que se realizan a estos pacientes buscando un diagnóstico etiológico de su patología, en la Tabla 1 se encuentran los siguientes según las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría (AEP)<sup>(1)</sup>:

Tabla 1.1. Diagnóstico diferencial de baja talla en el niño.

Prueba diagnóstica	Patología a identificar
Hematología, hierro, ferritina. VSG.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Anemia.</li> <li>· Infecciones.</li> </ul>
Bioquímica básica: creatinina, potasio, calcio, fosforo, fosfatasa alcalina, albumina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Enfermedades renales</li> <li>· Enfermedades propias del metabolismo fosfocálcico.</li> <li>· Malabsorción.</li> </ul>
Equilibrio acido-base.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Acidosis tubular renal.</li> </ul>
Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso. IgA total.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Enfermedad celiaca.</li> </ul>
TSH, T4L.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipotiroidismo.</li> </ul>
Orina. PH, glucosa. Proteínas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Enfermedad renal.</li> </ul>
Cortisol libre en orina (si obesidad presente).	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Síndrome de Cushing.</li> </ul>
IGF-1, IGFBP-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Deficiencia de hormona de crecimiento.</li> <li>· Resistencia a la hormona de crecimiento.</li> <li>· GH-IGF-1: pruebas de estimulación de GH.</li> <li>· Test de generación de IGF.</li> </ul> <p>Si hay alteraciones: completar estudio del eje.</p>
Cariotipo	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Síndrome de Turner</li> </ul> <p>Nota: en los niños también pueden detectarse anomalías en el cariotipo, especialmente en los que presentan alguna anomalía genital.</p>
Radiografía de mano y muñeca izquierda.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Maduración ósea.</li> </ul> <p>Puede dar información sobre la deformidad de Madelung (alteraciones del gen SHOX). Metacarpo corto: pseudohipoparatiroidismo.</p>
Serie ósea (si desproporción en los segmentos corporales y en los que tienen una talla muy baja con respecto a la talla parental).	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Displasias Óseas.</li> </ul>
RNM cerebral (sospecha: patología intracraneal, alteración eje GH-IGF-1).	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipopituitarismo.</li> </ul>



Como puede observarse en la tabla anterior, entre las posibles alteraciones que pueden encontrarse en el niño con talla baja destacan las alteraciones a nivel del eje somatotrofo (GH-IGF1), de modo que pueden encontrarse modificaciones en los diferentes niveles de éste: déficit de secreción, GH inactiva, alteración del receptor de GH, mutaciones a nivel del factor de crecimiento similar a insulina o "insuline growth factor" (IGF-1) o de su receptor (IGF-1R) <sup>(2,3)</sup>.

## **1.2. DESCRIPCIÓN Y ALTERACIONES DEL EJE SOMATOTROFO**

El eje somatotrofo tiene una importante relevancia en el crecimiento y el desarrollo humano. Forman parte de este eje un conjunto de glándulas y hormonas que finalmente provocan una serie de efectos en los tejidos sobre los que actúan, influyendo directamente y de manera muy relevante sobre el desarrollo ponderoestatural.

Una serie de estímulos alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos actúan a nivel del sistema nervioso central estimulando la secreción de la "Growth Hormone Releasing Hormone" (GH-RH) a nivel del hipotálamo. Esta GH-RH acciona los receptores específicos (GH-RH-R) existentes en la hipófisis o glándula pituitaria, estimulando la secreción de hormona de crecimiento (GH).

La GH tiene una serie de efectos metabólicos directos en el organismo<sup>(4)</sup>:

- facilitar el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares.
- aumentar la traducción de ARN para facilitar la síntesis proteica en los ribosomas.
- aumento de la transcripción del ADN nuclear para formar ARN.
- disminución del catabolismo de proteínas y aminoácidos.
- favorecer el empleo de grasa como fuente energética, disminuyendo el empleo de hidratos de carbono.

Por otro lado, es esta misma GH la que tendrá efecto sobre el crecimiento, actuando sobre un receptor específico para GH (GH-R), localizado en células hepáticas principalmente y en otros tejidos en menor cantidad. A nivel hepático la GH al actuar sobre su receptor estimula la producción de somatomedinas ó factores de crecimiento pseudoinsulínicos o "Insuline-like Growth Factor"(IGF), pequeñas proteínas de estructura similar a la insulina<sup>(2,4,5,6)</sup>.

Además, la GH jugará un papel fundamental en la contraregulación de su propio eje, mediante un "feed-back" negativo sobre la secreción de GH-RH a nivel del hipotálamo<sup>(4)</sup>.

Estos factores, que se sintetizan en el hígado por mediación de la GH, son los factores de crecimiento insulínico IGF-1 e IGF-2. Mientras el segundo tiene una mayor relevancia en la etapa fetal, el IGF-1 es el que mejor se correlaciona con el estado secretor de la GH durante las demás etapas del desarrollo. Estas IGF circulan por el organismo unidas a unas proteínas transportadoras de IGF o "Insuline-like Growth Factor binding protein" (IGF-BP) de las que existen 6 tipos descritos hasta el momento, IGF-BP1-6<sup>(4,7)</sup>.

Existen otras proteínas transportadoras con menor afinidad denominadas "Insuline-like Growth Factor binding protein-related protein" IGF-BPrp. Por otro lado existen unas enzimas que lisan estas proteínas, encargados también de la regulación del transporte de IGF<sup>(2,5,6)</sup>.

El 99% de esta IGF-1 en plasma circulará unida a proteínas. El principal transportador de la IGF-1 en plasma es la IGF-BP3. En esta unión del IGF-1 a su transportador participa otro péptido que se conoce como subunidad acidolábil (SAL) de manera que durante el transporte conforman un complejo ternario estable. Por otro lado, el IGF-1 forma con otros IGF-BP complejos binarios más inestables y que por lo tanto se desestructuran con mayor facilidad<sup>(4-6)</sup>.

Los niveles de IGF-1 son muy bajos en los primeros años de vida y aumentan progresivamente en la pubertad de manera paralela al aumento de GH, produciéndose este aumento antes en las mujeres ya que presentan un inicio precoz de la pubertad, sin embargo, en la edad adulta los niveles de GH e IGF-1 serán menores en mujeres que en hombres<sup>(5,8)</sup>.

La relación de los niveles IGF-1/IGF-BP3 se mantiene más o menos constante hasta la pubertad, cuando se produce el pico máximo de velocidad de crecimiento en el que los niveles de GH e IGF-1 son máximos. Sin embargo, no existe una elevación tan cuantiosa de esta proteína transportadora IGF-BP3, por lo que existe mayor proporción de IGF-1 libre.

Dada la variación en la diferentes etapas de la vida de los niveles de GH, IGF-1 e IGF-BP3, es preciso conocer para cada edad, sexo y estadio puberal cuáles son los niveles considerados normales antes de concluir la normalidad o alteración de los mismos. Por norma general, se describen como normales aquellos valores entre -2SDS y +2SDS, que incluirían aproximadamente al 95% de la población<sup>(5,9)</sup>.

Tanto IGF-1 como IGF-BP3 son buenos marcadores de la actividad de la GH, ya que sus niveles se correlacionan directamente con los niveles y la actividad de la hormona. No obstante, la medición de IGF-1 se considera el mejor marcador de la acción de la GH, aunque debe tenerse en cuenta que niveles normales de esta proteína no excluyen por completo la posibilidad de déficit de GH ni la existencia de otras alteraciones del eje somatotrofo (resistencia a la GH, mutaciones a nivel del receptor de IGF-1, etc)<sup>(10)</sup>.

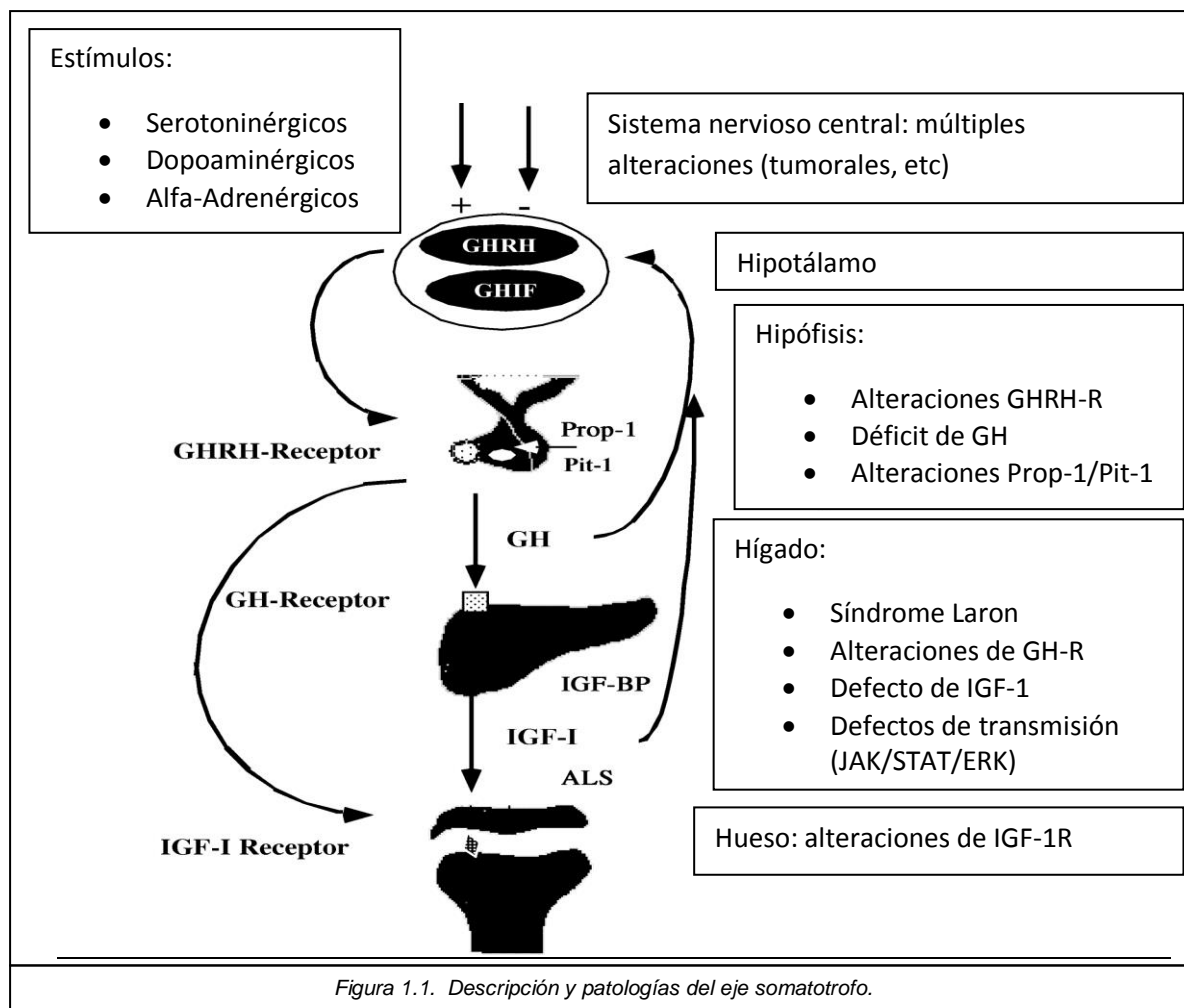
Por otro lado, aunque los niveles de SAL también se correlacionan con los niveles de GH no resultan útiles para monitorizar su actividad ya que su estructura es similar a la de otras proteínas plasmáticas por lo que es complicado cuantificarla con la precisión adecuada<sup>(5)</sup>.

En pacientes con niveles disminuidos de IGF-1 pensaremos que puede existir un déficit de GH, pero siempre deberán excluirse las siguientes patologías como causantes de la disminución de los niveles de esta proteína: desnutrición, hepatopatía, hipotiroidismo y diabetes mellitus mal controlada y otras causas que pueden motivar un déficit de producción de IGF-1<sup>(4-6)</sup>.

Cuando se analizan niveles de IGF-1 se estudian los niveles totales, ya que el estudio del nivel de IGF-1 libre solo tiene interés en los casos en los que existe alteración de la proteína transportadora IGF-BP3<sup>(11)</sup>, debido a que supone una centésima parte de la IGF-1.

El IGF-1 además actuará como el principal factor regulador negativo del eje somatotrofo mediante un "feed-back" negativo a nivel de hipotálamo, de modo que será la propia IGF-1 cuando aumente su nivel en plasma la que hará disminuir la secreción de GH.

El siguiente esquema (Figura 1.1) muestra la estructura y componentes del eje somatotrofo, así como el funcionamiento del mismo. Aparecen reseñadas una serie de patologías que pueden afectar a este eje en los diferentes niveles del mismo, produciendo en ocasiones alteraciones en el crecimiento y desarrollo del ser humano con diferente intensidad.



### 1.3. ESTRUCTURA MOLECULAR IGF-1

El gen codificante de la IGF-1 se compone de 6 exones, siendo el 3 y el 4 los que codifican la proteína que está formada por 70 aminoácidos. Destacan en la estructura de la proteína 2 subunidades A y B en las que determinados aminoácidos ejercen un papel relevante<sup>(12)</sup>:

- Tirosinas 24, 60 y 31 se consideran imprescindibles para el reconocimiento del receptor de IGF-1. También son importantes la fenilalanina 24, valina 44 y argininas 36,37 y 57.
- Los aminoácidos del dominio B de la proteína en las posiciones 3, 4, 15 y 16 son importantes en la unión de IGF-1 a los 6 subtipos de IGF-BP. También en el dominio A los aminoácidos en las posiciones 49, 50 y 51 tienen un papel relevante.

#### **1.4. ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DEL RECEPTOR IGF-1R**

Es el principal mediador de la actividad del IGF-1 y está presente en las células de múltiples tejidos de manera que su activación estimula el crecimiento simétrico de los tejidos en el organismo.

El número de IGF-1R en las células está regulado por la presencia de GH y tiroxina (T4) principalmente, aunque existen otros factores que también pueden influir en la expresividad de este receptor, de manera que existen células que pueden manifestar en sus membranas diferente densidad de receptores, oscilando desde 20 y 35000 por célula<sup>(4)</sup>.

La estructura molecular del IGF-1R se basa en una glicoproteína tetramérica compuesta por 2 subunidades alfa y 2 beta<sup>(12)</sup>:

- Subunidades alfa: contienen los dominios encargados de la unión a IGF-1 con gran afinidad.
- Subunidades beta: contienen dominios transmembrana que se continúan con un dominio tirosinquinasa dependiente de ATP.

Cuando IGF-1 se une a IGF-1R, se fosforila el sustrato receptor de insulina 1 (IRS-1) y 2 (IRS-2) que se unirán a este receptor. Posteriormente el IRS-1 se une al receptor en la tirosina 950, uniéndose posteriormente a otras proteínas como Grb-2 y PI 3-quinasa que se activan de manera progresiva.

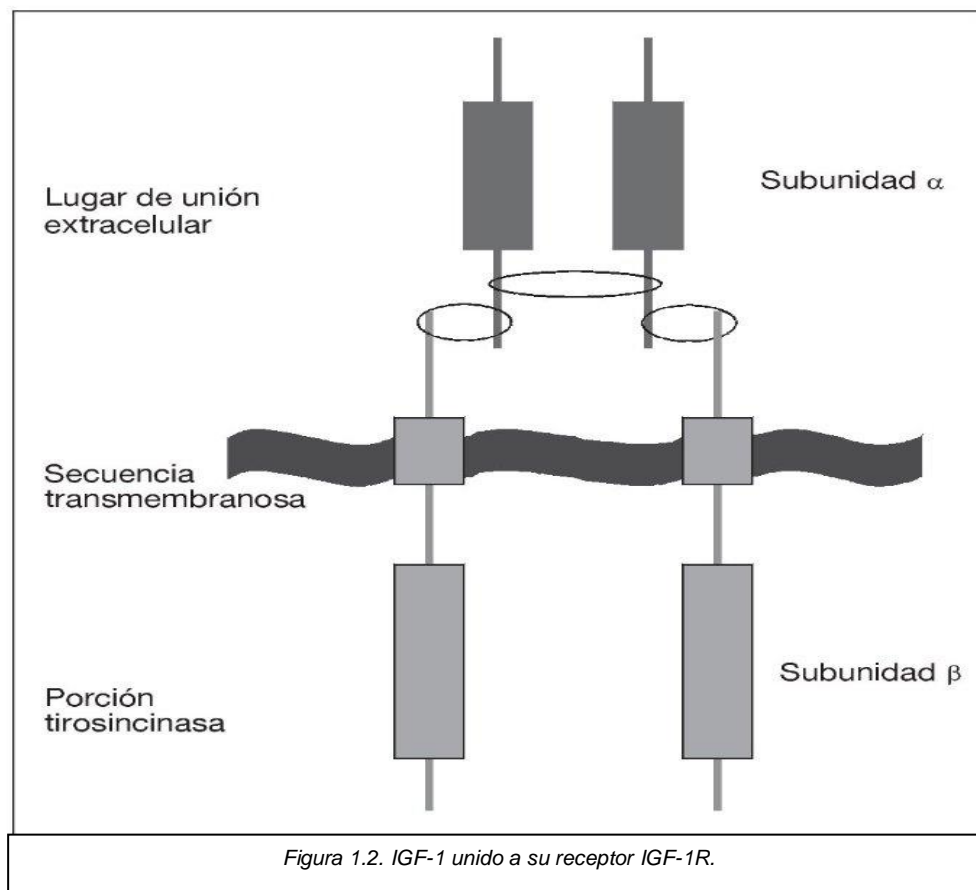
También al activarse el receptor puede fosforilarse otra proteína Shc que contiene una mitad IGF alfa y beta que se complementa con las mitades alfa y beta del receptor ya descritas, parece que de este modo podría desempeñar una acción similar a la de la insulina.

La activación de Grb-2 desencadena una cascada Ras de activación que activa componentes de una proteína quinasa activada mitogénica que desempeña un papel importante en la estimulación del crecimiento celular.

La activación de PI 3-quinasa genera de nuevo una cascada de activación proteica que finalmente estimula la síntesis proteica celular del transporte de glucosa. Esta cascada tiene importancia también en la estimulación de la motilidad de las células y la inhibición de la apoptosis celular. De este modo, la activación de IGF-1R podría prevenir la apoptosis celular, por lo que en algunos estudios se ha observado un aumento de este receptor en algunos tumores estudiados en animales sin estar claro su papel en humanos<sup>(13)</sup>.

Sin embargo, el papel del IGF-2R juega un papel menos importante en el crecimiento celular, ejerciendo fundamentalmente un papel regulador de la actividad de IGF-1 e IGF-2.

A continuación se presenta una representación esquemática de la estructura polipeptídica del receptor IGF-1R y de la molécula de IGF-1 unida a este receptor (Figura 1.2).



## **2. Justificación del estudio**

Cuando se enfoca el estudio de paciente con baja talla, deben realizarse en primer lugar los estudios que se han explicado previamente para descartar en primer lugar las patologías más frecuentes.

Cuando se han descartado estas causas más frecuentes o cuando nos encontramos ante un paciente que no responde de manera adecuada al tratamiento con GH deben plantearse en el diagnóstico diferencial una serie de alteraciones menos frecuentes, como son las mutaciones y anomalías a nivel del IGF-1R.

Al estudiar genéticamente este receptor, pueden encontrarse en ocasiones mutaciones, siendo múltiples las referencias bibliográficas que relacionan las mutaciones en el gen que codifica el IGF-1R con baja talla en niños<sup>(2,6,14-22)</sup>.

Sin embargo, son escasos los trabajos que estudian las características clínicas y analíticas de los polimorfismos hallados en los pacientes a los que se les realiza el estudio del IGF-1R, y muchos de ellos ofrecen resultados contradictorios. De modo que en la mayor parte de los mismos se recalca la necesidad de realizar nuevos estudios que complementen a los que ya se han realizado.





### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo principal:**

- Determinar si la presencia de polimorfismos en alguno de los genes que codifican el IGF-1R producen repercusión en los pacientes, ya sea a nivel auxológico ó analítico.

#### **3.2. Objetivos secundarios:**

- Describir las características auxológicas y analíticas de los pacientes a los que se ha realizado estudio genético del IGF-1R en una Consulta de Endocrinología Infantil de un Hospital terciario.
- Valorar si la presencia de polimorfismos del IGF-1R supone variaciones en cuanto al tratamiento con GH recombinante (rGH).



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Tipo de estudio y muestra**

El presente trabajo es un estudio observacional descriptivo y analítico de tipo retrospectivo.

El total de pacientes de la muestra a los que se ha realizado el estudio del IGF-1R en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) es de 97, agrupando aquellos pacientes que pertenecen al área de salud de nuestro hospital y aquellos procedentes de otros centros sanitarios que fueron enviados a nuestro laboratorio de genética con el fin de realizar el estudio genético.

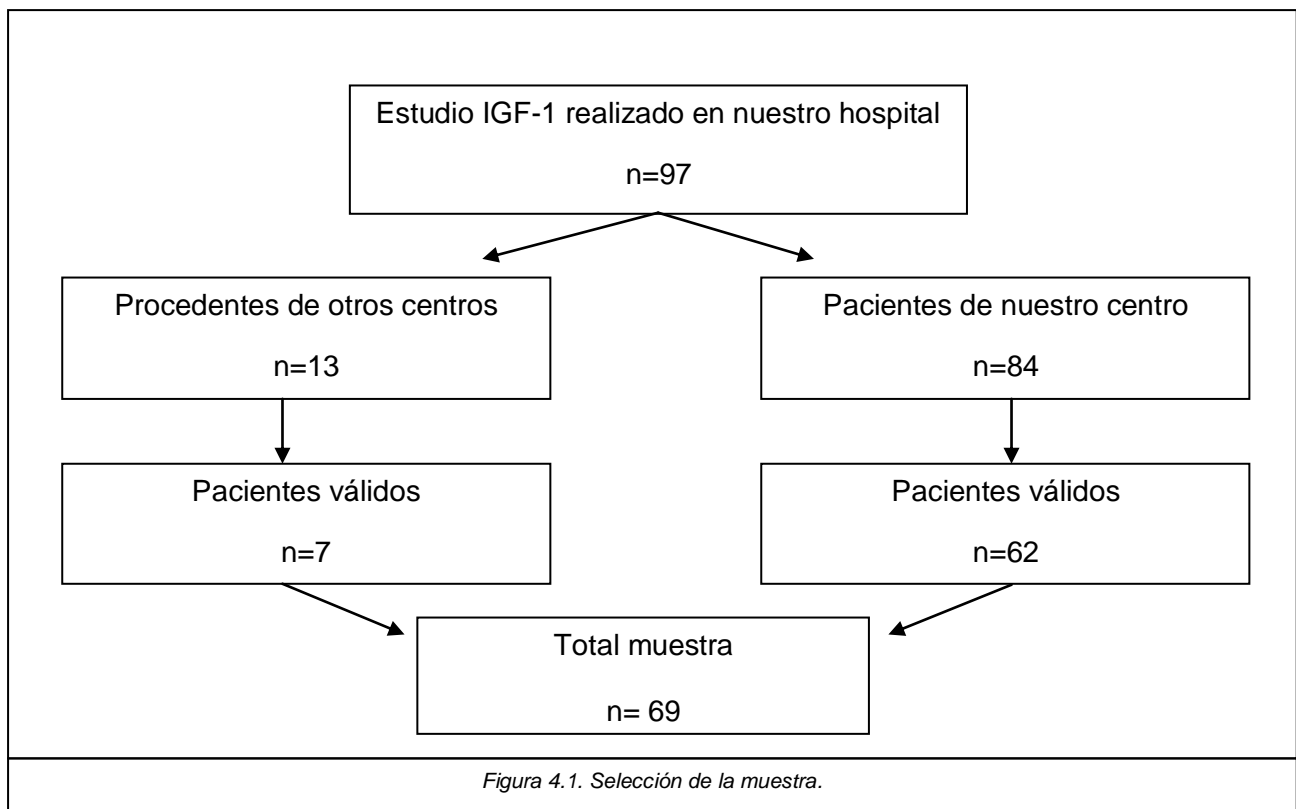
#### **4.1.1. Criterios de inclusión:**

- Todos aquellos pacientes controlados en el HUMS a los que se les ha realizado el estudio del IGF-1R.
- Familiares de pacientes a los que también se les ha realizado el estudio genético de IGF-1R.
- Pacientes de otros centros enviados al HUMS para realizar el estudio genético del IGF-1R.

#### **4.1.2. Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no cumplían los criterios de inclusión.
- Casos de los que no se pudieron obtener datos por no tener acceso a su historia clínica.
- Pacientes pertenecientes a otros centros sanitarios y de los cuáles no se habían recogido los datos en registro o cuyos datos fueran dudosos o erróneos.

#### **4.1.3. Procedencia de la muestra:**



#### **4.2. PROCESAMIENTO Y MATERIALES INFORMÁTICOS PARA LA RECOGIDA DE INFORMACIÓN**

Los datos se han recopilado, descrito y analizado en un ordenador portátil de marca Acer con procesador Intel Core I5 de 1.70 Ghz con sistema operativo instalado Windows versión 8.

Los datos se han almacenado en un libro de cálculo del programa informático Microsoft Excel 2007 de manera que la primera hoja de cálculo se ha empleado para la recopilación de los datos de los pacientes. Otras hojas de cálculo se han empleado para codificar distintas variables y para seleccionar casos concretos.

El análisis de los datos se ha realizado con el programa de análisis estadístico IBM SPSS versión 20.0, importando la base de datos de Excel. Con este programa se han generado la mayor parte de los gráficos que forman el trabajo.

La redacción del estudio se ha llevado a cabo en un archivo de texto del programa informático Microsoft Word 2007, siguiendo las pautas establecidas para su redacción.

### **4.3. RECOPIACIÓN DE DATOS**

Se han recogido los datos correspondientes a las siguientes variables:

- Identificación del paciente mediante un código numérico (número de historia clínica).
- Sexo del paciente: varón/mujer.
- Presencia o no de polimorfismo y/o mutación. En caso de existir polimorfismo y/o mutación, recoger el tipo (tablas 4.1, 4.2) y catalogar según si es homocigoto o heterocigoto.

<i>Tabla 4.1. Diferentes tipos de polimorfismos hallados en nuestros pacientes.</i>	
IVS(+72)A/G	V532V
E1013E	N608N
IVS+1 A/G	T766T
Y1346Y	T621C
N900N	T470T
T201T	V512V
G271G	

<i>Tabla 4.2. Diferentes tipos de mutaciones hallados en nuestros pacientes.</i>
IVS13(+30)delGT
pL81F exón 2 (C>T)
Y487F

- Talla del padre y madre. SDS de cada una de ellas.
- Talla genética del paciente (Th) y SDS.
  - Talla genética para varón:  $(\text{talla materna} + \text{talla paterna} + 13)/2$ .
  - Talla genética para mujer:  $(\text{talla materna} + \text{talla paterna} - 13)/2$ .
- Peso, talla, IMC y perímetro cefálico de recién nacido y SDS de cada uno de ellos.
- Valores de IGF-1 y BP3 previos al inicio del tratamiento.

- Resultados de los test funcionales de estímulo de secreción de IGF-1. En los pacientes con múltiples test funcionales se han recogido los resultados de dos test realizados.
- Talla, peso, IMC, pliegues braquial y subescapular y SDS previos al inicio de tratamiento con hormona de crecimiento.
- Tratamiento con hormona de crecimiento y tipo de hormona administrada, así como el número total de años que ha recibido tratamiento con GH.
- Talla, velocidad de crecimiento, peso, IMC, pliegues braquial y subescapular y SDS cada año de seguimiento hasta finalizar el tratamiento.
- Variación del SDS de los parámetros del punto anterior de manera anual y con respecto al inicio del tratamiento.
- Talla adulta del paciente y SDS.
- Diferencia entre la talla genética, la talla adulta en centímetros y en SDS.
- Valores de IGF-1 y BP3 cada año de seguimiento y la variación de estos valores anualmente y con respecto al inicio del tratamiento.

#### **4.4. METODOLOGÍA ANTROPOMÉTRICA:**

Las unidades de medida antropométricas y el material empleado son:

- Longitud/Talla: al nacimiento se empleó un infantómetro modelo Holtain. Para las medidas en los diferentes momentos de exploración y de los pacientes adultos se ha utilizado un tallímetro modelo Harpenden. Las medidas se han expresado en centímetros (cm). Para los niños menores de 2 años se emplea el término longitud mientras que para los mayores de 2 años se utiliza el término talla.
- Peso: Al nacimiento se empleó una báscula modelo SECA (peso mínimo 10 g). Para el momento de la exploración una báscula modelo Amgi-lmsa (peso mínimo 100 g). La medida se han expresado en kilogramos (kg).
- Perímetro cefálico: Se utilizó cinta métrica flexible e inextensible. Las medidas se expresaron en centímetros (cm).
- Índice de masa corporal (IMC): fórmula de Quetelet, se han expresado las medidas en kilogramos/metro cuadrado ( $\text{kg/m}^2$ ).
- Pliegues subcutáneos: milímetros, medidos con lipómetro de Holtain.
- Cálculo de las desviaciones estándar de talla, peso, pliegues subcutáneos e IMC en función de los valores de referencia según edad

y sexo, extraídos del estudio longitudinal de población sana aragonesa del Centro Andrea Prader.

#### **4.5. METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS BIOQUÍMICO:**

Analíticas de muestra sanguínea extraídas en todos los casos en ayunas en horario de 8:00-10:00 horas en consultas externas del Hospital Miguel Servet o en la Unidad de Pruebas Funcionales del Hospital Materno-Infantil. Determinaciones:

- IGF-1: determinada por inmunofluorescencia, aparece expresada en nanogramos/mililitro (ng/ml).
- IGF-BP3: determinada por inmunofluorescencia, aparece expresada en microgramos/mililitro (mcg/ml).

Valores de referencia de IGF-1 y BP3 propuestos por la AEP (Tablas 4.3,4.4)<sup>(23)</sup>:

Tabla 4.3. Valores normales de IGF-1 (ng/ml).						
	Varones + Mujeres		Varones		Mujeres	
	Ā	Rango	Ā	Rango	Ā	Rango
<b>6m-4años</b>	88	** -173	79	22-135	102	** -214
<b>4-7 años</b>	113	36-191	104	11-197	122	62-181
<b>7-10 años</b>	142	38-247	140	39-241	145	32-259
<b>10-14 años</b>	178	43-312	174	41-306	201	49-354

Tabla 4.4. Valores normales de BP3 (mcg/ml).						
	Varones + Mujeres		Varones		Mujeres	
	Ā	Rango	Ā	Rango	Ā	Rango
<b>6m-4 años</b>	2,22	1,06-3,38	2,14	0,92-3,36	2,33	1,23-3,43
<b>4-7 años</b>	2,45	1,37-3,53	2,24	1,08-3,4	2,64	1,8-3,48
<b>7-10 años</b>	2,62	1,62-3,62	2,62	1,72-3,52	2,63	1,45-3,81
<b>10-14 años</b>	2,96	1,63-4,29	2,93	1,54-4,32	3,11	2,13-4,09

Test funcionales (test de estímulo de secreción de GH): se han realizado en la Unidad de Pruebas funcionales del hospital. Se ha considerado normal un resultado en las pruebas con GH superior a 10 ng/ml y déficit de secreción de GH a los valores por debajo de 3-5 ng/ml, valores intermedios indican un posible déficit o alteración parcial. Se han unificado los resultados al haberse realizado diversos tipos de pruebas. La

metodología y bases de los diferentes test funcionales que se han empleado en los pacientes de este estudio ha sido:

- Test de ejercicio +/- propanolol: el paciente permanece 1-2 horas en decúbito supino y posteriormente realiza ejercicio físico para estimular la secreción de GH extrayéndose posteriormente la muestra sanguínea. En algunos casos se ha complementado esta prueba administrando propanolol al paciente.
- Test de clonidina: el paciente permanece en ayuno nocturno y por la mañana se administra clonidina, realizándose mediciones de los niveles de GH a los 30-60-90-120 minutos.
- Test de hipoglucemia insulínica: estando en decúbito supino se administra insulina y mediante la inducción de hipoglucemia se produce estímulo de la secreción de GH.

#### **4.6. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA:**

- Tipos de variables: cuantitativas (discreta o continua) y cualitativas.
- Exploración gráfica de los datos: histograma, diagrama de sectores, gráfico de cajas, gráfico de dispersión.
- Comprobación de la normalidad de la muestras mediante pruebas de normalidad: Gráficos de normalidad, gráficos de tendencia, test de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov; si en el resultado del test de Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$  se asume normalidad; si  $p < 0,05$  no se asume normalidad).
- Comprobación de igualdad de varianzas: test de Levene. Si en el resultado en el test de Levene  $p > 0,05$  se asume igualdad de varianzas; si  $p < 0,05$  no se asume igualdad de varianzas.
- Estudio descriptivo:
  - Medidas de tendencia central: media.
  - Medidas de dispersión: desviación estándar, mínimo y máximo.
- Estudio analítico:
  - Variables cualitativas (siempre con la menor casilla esperada mayor que 1):
    - Test paramétrico (si menos del 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada menor que 5) análisis mediante el test de Chi cuadrado.



- Test no paramétrico (si más del 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada menor que 5) se ha empleado prueba exacta de Fisher.
- Variables cuantitativas; se han utilizado en función de si cumplen parámetros de normalidad o no los siguientes test:
  - Test paramétricos (si en el test de Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$  y por lo tanto se asume normalidad): t-student para 2 variables, ANOVA para más de 2 variables.
  - Test no paramétricos (si en el test de Kolmogorov-Smirnov  $p < 0,05$  y por lo tanto no se asume normalidad): U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis.
  - Cuando se comparan más de 2 variables cuantitativas mediante el test de ANOVA y  $p < 0,05$ , se realiza un test post-hoc para hallar las variables entre las que existe realmente significación, para lo cual se ha utilizado el test de Tuckey.
- Correlación:
  - Test no paramétrico: coeficiente de correlación de Spearman (r).
- Estudio longitudinal variables relacionadas: mediante la t-student para variables relacionadas.

#### **4.7. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO GENÉTICO:**

Para la realización del estudio genético se analizaron las muestras obtenidas en el laboratorio de genética del Hospital Miguel Servet.

El método empleado ha sido el análisis mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de una muestra de ADN del paciente. Mediante esta técnica se ha amplificado los 21 exones que conforman el gen de IGF-1R para poder trabajar sobre esta muestra tras electroforesis en gel de agarosa al 2%. Posteriormente se ha llevado a cabo una secuenciación de los pares de bases de la muestra para detectar las posibles anomalías en el material genético.

El siguiente esquema (Figura 4.2) resume la técnica empleada por nuestro laboratorio.

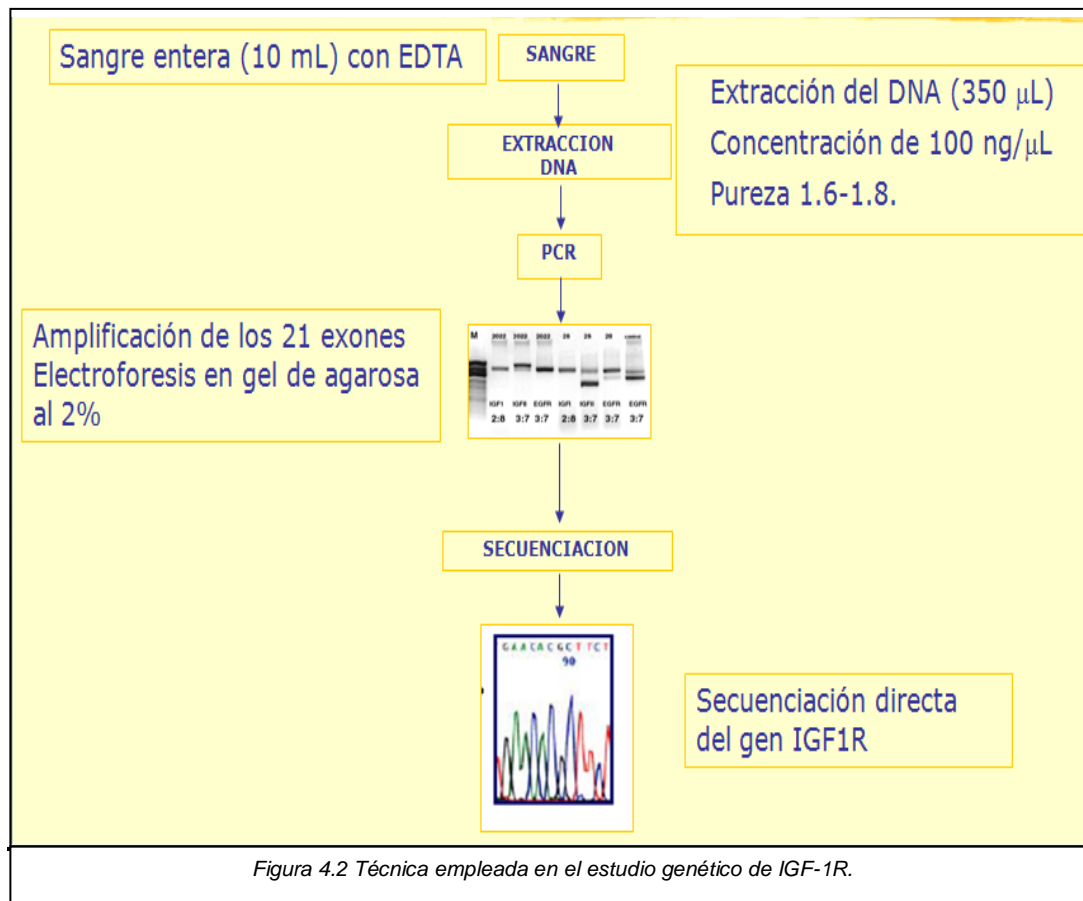


Figura 4.2 Técnica empleada en el estudio genético de IGF-1R.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

#### **5.1.1 Características generales**

La muestra de pacientes que analizada tras aplicar los criterios establecidos de inclusión y exclusión (n=69) se compone de un 79,7% de mujeres y 20.3% de varones.

Se disponen datos de talla adulta de un total de 36 pacientes (52,2% de la muestra), de los que 23 corresponden al grupo que se han controlado en la consulta de endocrinología y han recibido tratamiento con GH. Los otros 13 pacientes (18,8% de la muestra) son con los que se ha contactado por primera vez cuando ya habían alcanzado su talla adulta y por lo tanto no han recibido tratamiento con GH en ninguno de los casos, todos son familiares de los casos.

Un total de 33 pacientes (47,8% de la muestra) corresponden al grupo que está en seguimiento en el momento actual. Todos reciben tratamiento con GH en el momento del estudio y ninguno ha alcanzado talla adulta en el momento de realizar la revisión.

#### **5.1.2 Tratamiento con rGH**

El porcentaje total de pacientes de la muestra que ha recibido o está en tratamiento con GH son 43 (62,3% de la muestra). Son 5 varones y 38 mujeres.

La edad media de inicio del tratamiento con rGH es de 7.7 (+/- 3.2 SDS) años, siendo 6.6 (+/- 2.8 SDS) años en los varones y 7.9 (+/- 3.2 SDS) años en las mujeres.

La media de años de tratamiento con rGH en nuestra consulta de endocrinología de los pacientes de este estudio es de 4.5 (+/- 2.5 SDS) años.

La media de años de tratamiento con GH en los pacientes que ya han alcanzado su talla adulta es de 5.1 (+/- 2.6 SDS) años.

#### **5.1.3 Pacientes con polimorfismo (PMF +)**

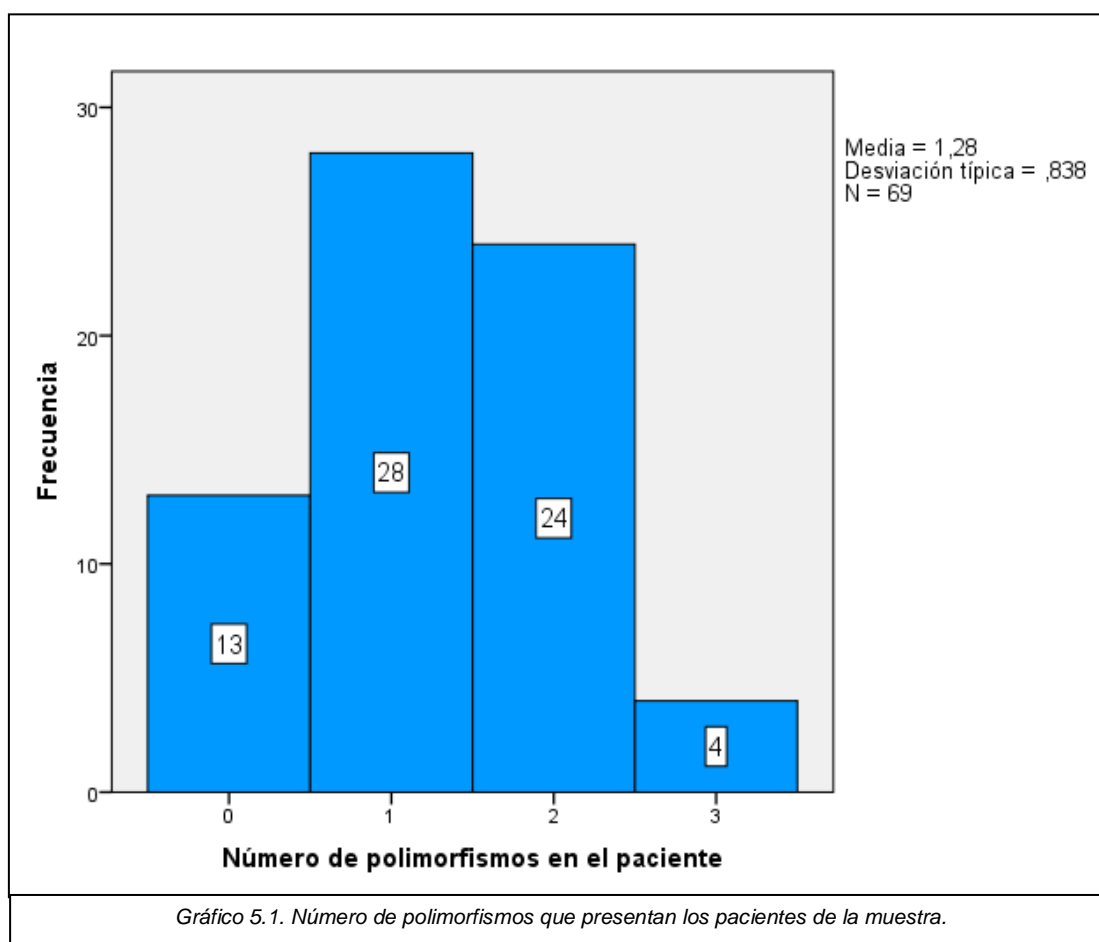
El 81.2% de la muestra presentaba al menos un polimorfismo del receptor IGF-1R en el estudio genético (asociado o no a mutación) y en el 18.8% restante no se encontraron polimorfismos en el estudio genético.

En el 10.1% de los pacientes se halló alguna mutación del receptor IGF-1R (asociada o no a algún polimorfismo).

El 13% de los pacientes no presenta ningún tipo de polimorfismo ni mutación en el estudio genético del receptor IGF-1R.

Entre los 54 pacientes con presencia de algún polimorfismo (sin mutación asociada) un 81,5% son mujeres y un 18,5% varones. Han recibido tratamiento con GH todos los pacientes pediátricos con polimorfismo atendidos en nuestra consulta y que suman 32 de estos pacientes (59.3% de los pacientes con polimorfismo), siendo un 12,5% varones y un 87,5% mujeres. De estos pacientes un total de 32 (59,3%) han alcanzado talla adulta (4 varones y 28 mujeres).

En el Gráfico 5.1 puede observarse el número de polimorfismos que se han podido identificar en los pacientes estudiados.

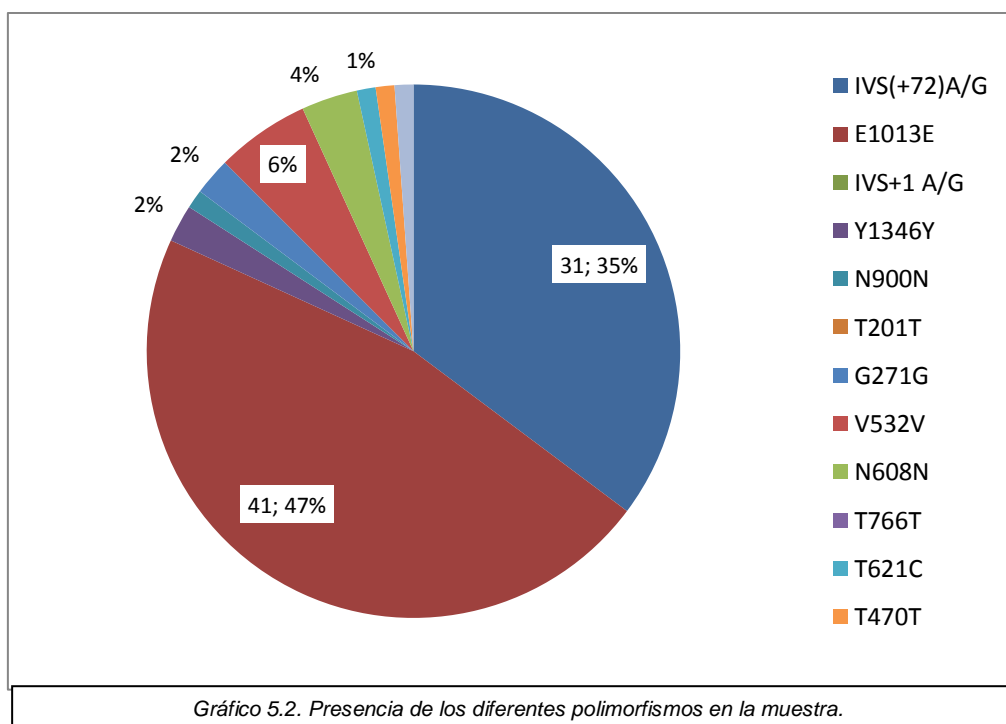


En la siguiente tabla (tabla 5.1) se muestran las frecuencias con las que se han encontrado los diferentes polimorfismos en nuestros pacientes así como las frecuencias de los alelos hallados en el estudio.

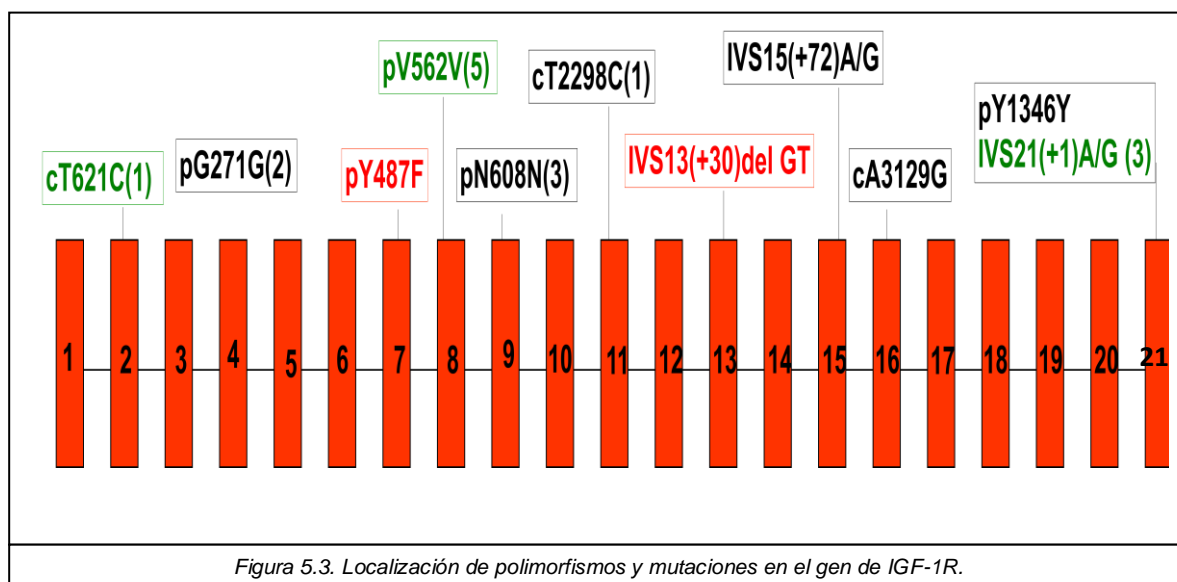
Tabla 5.1. Frecuencia de polimorfismos en la muestra			
Polimorfismo	Frecuencia	Homocigoto/heterocigoto	Homocigoto(%)
IVS(+72)A/G	31	1/30	3,2%
E1013E	41	8/33	19,5%
Y1346Y	2	0/2	
N900N	1	0/1	
G271G	2	0/2	
V532V	5	0/5	
N608N	3	1/2	33,3%
T621C	1	0/1	
T470T	1	0/1	
V512V	1	0/1	

El siguiente gráfico (Gráfico 5.2) ofrece el porcentaje que representa cada uno de los polimorfismos respecto al total hallado en la muestra.

Destacan por su frecuencia los polimorfismos IVS(+72)A/G y E103E que entre ambos abarcan el 72,82% de los polimorfismos detectados. Les siguen en frecuencia el V532V (6%) y el N608N (4%).



El gen que codifica el receptor de IGF-1R está localizado en el cromosoma 15q26.3, en la Figura 5.3 se muestran los 21 exones que lo componen y la localización de algunos de los polimorfismos y mutaciones hallados en el presente estudio. Puede observarse una amplia distribución de los polimorfismos y mutaciones.



#### **5.1.4. Pacientes con mutación (MUT +)**

Los pacientes con mutación representan el 10.1% de la muestra y son 2 varones (28,6% de los pacientes MUT +) y 5 mujeres (71.4% de los pacientes MUT +). De los pacientes con mutación, cuatro de ellos (57,1%) son pacientes pediátricos en el momento actual y los otros tres son familiares de estos pacientes a los que se realizó el estudio genético.

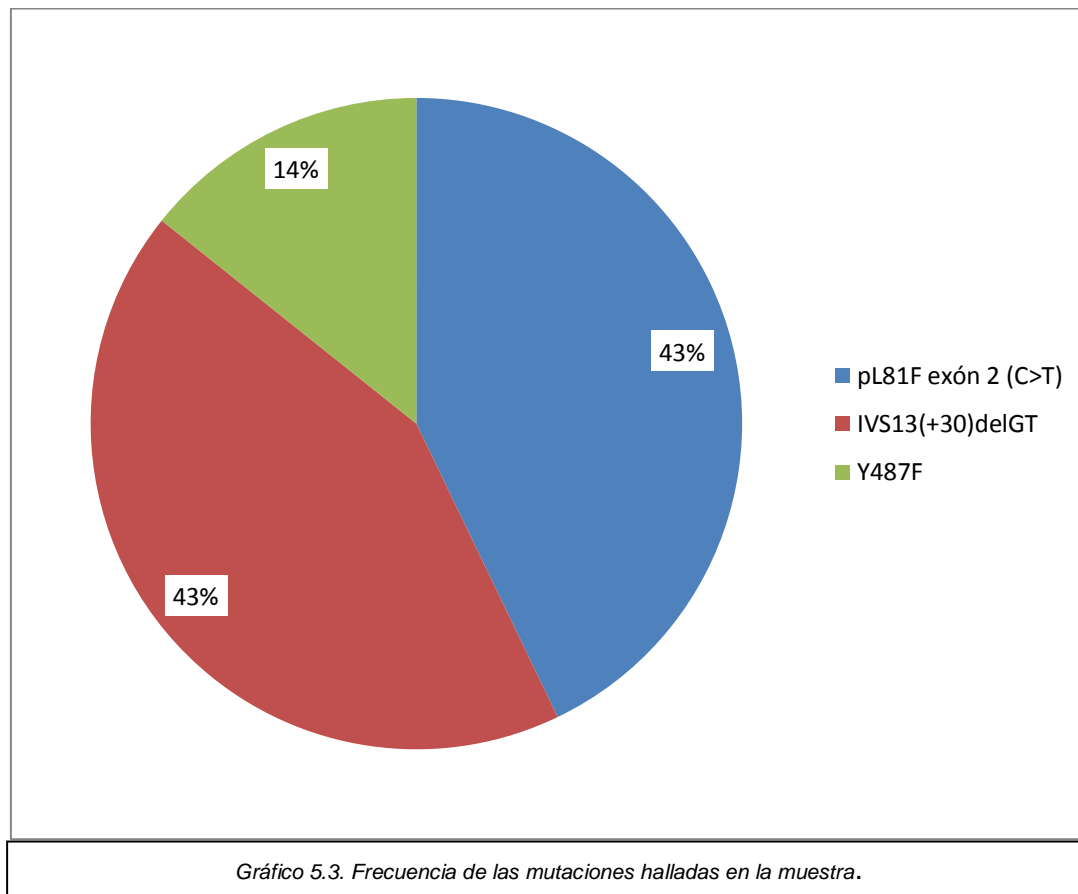
Las mutaciones IVS13(+30)delGT y pL81F exón 2(C>T) presentan 3 casos cada una de ellas, estando los casos agrupados en las mismas familias.

En el caso de la mutación IVS13(+30)delGT el caso índice es una mujer que sigue en tratamiento con GH en el momento de realizar el estudio. El estudio genético fue positivo en el padre y la hermana de la mutación, ninguno de los dos ha recibido tratamiento.

En el caso de la mutación pL81F exón 2(C>T) la paciente es una mujer que se está tratando con GH. También se diagnosticó la mutación a la madre y la abuela del caso índice.

En el caso de la mutación Y487F, corresponde a una mujer en edad pediátrica que está recibiendo tratamiento con GH en el momento actual.

El Gráfico 5.3 muestra las diferentes mutaciones del gen de IGF-1R que se han encontrado en nuestros pacientes y la frecuencia de las mismas. Todas las mutaciones halladas han sido en heterocigosis.



#### **5.1.5 Antecedentes personales y familiares**

La Tabla 5.2. muestra los antecedentes personales y familiares de los pacientes de la muestra. Se han recogido los datos correspondientes a las tallas parentales, la talla genética y los datos correspondientes a la antropometría neonatal de los pacientes sin mutación.

Tabla 5.2. Antecedentes familiares y personales de los pacientes según sexo (Mut -).

	Total (n=62)			Varones (n=12)			Mujeres (n=50)		
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS
TP (cm)	51	166.02	8,59	8	163,4	11,66	43	166,51	7,98
SDS TP		-1,62	1,28		-2,07	1,66		-1,53	1,2
TM (cm)	50	150,26	6,26	8	154,1	7,15	42	149,9	5,9
SDS TM		-2,18	1,1		-1,46	1,14		-2,32	1,05
Th (cm)	51	153,7	7,15	8	165,2	6,12	43	151,55	4,96
SDS th		-1,99	0,89		-1,82	0,93		-2,03	0,89
PRN (kg)	50	2,54	0,52	7	2,7	0,4	43	2,52	0,54
SDS PRN		-1,47	1,3		-1,61	1,11		-1,44	1,34
LRN (cm)	49	45,44	2,54	7	46,43	1,54	42	45,27	2,64
SDS LRN		-2,53	1,03		-2,95	0,94		-2,54	1,06
IMCRN (kg/m2)	30	12,28	1,95	3	12,72	2,2	27	12,22	1,96
SDS IMCRN		-0,23	1,71		-0,02	1,65		-0,26	1,74
PC (cm)	40	32,48	2,74	5	33,2	1,3	35	32,38	2,88
SDS PC		-1,03	1,56		-1,15	0,74		-1	1,65
TP= talla del padre. TM= talla de la madre. Th= talla genética. PRN= peso recién nacido. LRN= longitud recién nacido. IMCRN= IMC recién nacido. PC= perímetro cefálico recién nacido.									

Entre los antecedentes personales de los pacientes destacan una talla media por debajo de -2 SDS en el caso de los padres de los varones y de las madres de las mujeres.

Son remarcables los datos correspondientes a la longitud al nacimiento de los pacientes, con unas medias inferiores a -2 SDS.



### 5.1.6. Estudio previo al tratamiento con rGH

Para el seguimiento anual de los pacientes que han recibido tratamiento con GH se han recogido los datos correspondientes a la exploración previa y los resultados analíticos al inicio del tratamiento, estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3. Características de los pacientes tratados con GH al inicio del tratamiento						
	Total (n=51)		Varones (n=8)		Mujeres (n=43)	
	$\bar{X}$	DS	$\bar{X}$	DS	$\bar{X}$	DS
<b>Edad cronológica</b> (años)	7,75	3,19	6,61	2,8	7,91	3,24
<b>SDS Peso</b>	-1,75	0,79	-2,19	0,81	-1,7	0,78
<b>SDS Talla</b>	<b>-2,81</b>	0,85	-3,13	0,79	-2,77	0,85
<b>SDS IMC</b>	<b>-0,76</b>	0,88	-0,81	0,55	-0,76	0,91
<b>SDS PCT</b>	-0,05	1,39	-0,19	1,25	-0,03	1,43
<b>SDS PSB</b>	-0,15	1,22	-0,2	1,96	-0,14	1,13
<b>IGF-1</b> (ng/ml)	224	159,88	206,13	199,54	227,9	153,99
<b>BP-3</b> (µg/ml)	3,46	1,11	3,15	0,96	3,51	1,13
<b>TF 1 (n=40)</b> (ng/ml)	<b>6,1</b>	5,89	<b>9,85</b>	9,35	<b>5,31</b>	4,71
<b>TF 2 (n=21)</b> (ng/ml)	9,05	7,63	7,4	3,5	9,23	7,99
<p>TF 1= test funcional de secreción de GH empleado de primera línea.            TF 2= test funcional de GH empleado de segunda línea.            PCT= pliegue tricipital.            PSB=pliegue subescapular.</p>						

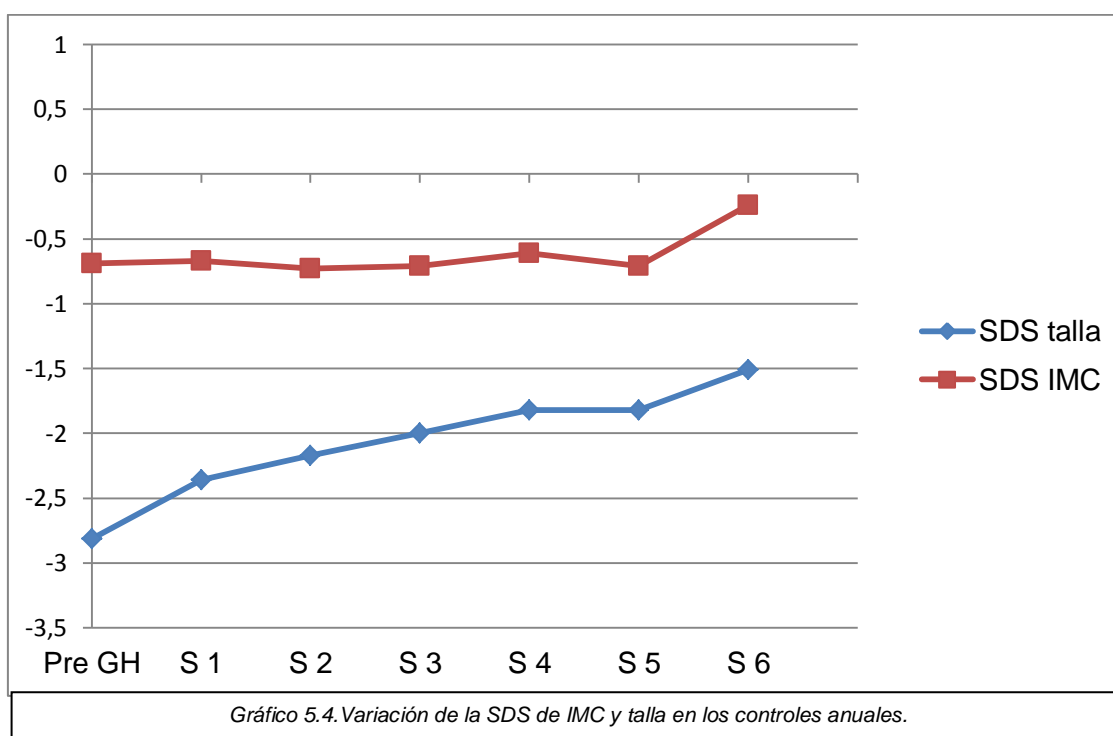
Se observa una desviación marcada del SDS de la talla y una menor afectación del IMC en estos pacientes al inicio del tratamiento. Los resultados en los test funcionales muestran una disminución de la secreción de GH en los test de estímulo realizados, esta tendencia parece ser más marcada en el grupo de las mujeres que en el de los varones.

A 19 pacientes se les realizó un único test de estímulo de secreción de GH o test funcional (TF1). A 21 pacientes se les realizaron dos test funcionales.

### **5.1.7. Características generales del seguimiento en pacientes tratados con rGH**

Se han excluido los datos correspondientes a pacientes con mutación del receptor IGF-1R para la elaboración de este apartado.

En el Gráfico 5.4. se observa la variación de las SDS del IMC y de la talla en los diferentes controles anuales, según años de seguimiento (S1-6) desde el inicio del tratamiento con rGH.



La media de la talla adulta del global de los pacientes de la muestra que han recibido tratamiento con rGH es de -2.05 SDS (+/- 0,71 DS). En los varones la media de la talla adulta es 159.96 cm (-2.49 SDS, +/- 1,2 DS) y en las mujeres 151.34 cm (-1.96 SDS, +/- 0,76 DS).

En la Tabla 5.4 se muestra la variación en controles anuales de los parámetros analíticos, dosis de rGH y variación de la talla del global de la muestra en los años sucesivos de seguimiento. Se ofrecen los datos previos al inicio del tratamiento con rGH y los datos anuales de los primeros 6 años de seguimiento (S1-S6).

Tabla 5.4. Variaciones antropométricas y analíticas en pacientes tratados con GH.

	Pre-GH		S1		S2		S3		S4		S5		S6	
	Ā	DS	Ā	DS	Ā	DS	Ā	DS	Ā	DS	Ā	DS	Ā	DS
n	40	-	39	-	37	-	34	-	23	-	17	-	11	-
Edad	7,8	3,1	9,1	2,8	9,9	2,8	10,9	2,7	10,6	3,5	10,5	3,7	10,8	1,8
VSDS talla	-		<b>0,48</b>	0,4	<b>0,74</b>	0,7	<b>0,82</b>	1	<b>1,24</b>	1,1	<b>1,41</b>	1,3	<b>1,83</b>	1,4
Dosis rGH	0,22	0,03	0,21	,02	0,23	,03	0,23	,04	0,22	,02	0,23	,03	0,27	,04
IGF-1 (ng/ml)	<b>200</b>	123	<b>439</b>	250	464	313	463	232	517	252	550	242	456	216
BP3 (µg/ml)	<b>3,3</b>	0,8	<b>4,1</b>	1,4	4,3	1,5	4,9	1,3	4,8	1	5,2	0,9	5,4	1,3

VSDS talla: variación de la SDS de la talla con respecto a la talla previa al tratamiento.

Dosis rGH: dosis de rGH durante el año de seguimiento (mg/kg/sem).

Se observa que la talla mejora anualmente respecto a la talla previa al inicio del tratamiento con rGH.

El primer año aumentan considerablemente los niveles de IGF-1 y BP3 que posteriormente se mantienen estables.

## 5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 5.2.1. Análisis de antecedentes personales y familiares

En la tabla 5.5 pueden observarse los datos correspondientes a los antecedentes familiares y personales de los pacientes que presentaban algún tipo de polimorfismo y los de aquellos pacientes en los que no se obtuvo ningún polimorfismo en el estudio genético. Se han excluido a los pacientes con mutación en esta tabla.

Tabla 5.5. Antecedentes familiares y personales en pacientes con/sin polimorfismo.							
	Total (PMF-) (n=9)			Total (PMF+) (n=53)			p
	n	Ȳ	DS	n	Ȳ	DS	
TP (cm)	6	168.75	6,28	45	165,65	8,85	0,558
SDS TP		-1,19	0,9		-1,67	1,31	0,466
TM (cm)	6	151,1	6,39	44	150,49	6,3	0,873
SDS TM		-2,13	1,19		-2,19	1,09	0,875
Th (cm)	6	153,42	4,75	45	153,73	7,55	0,853
SDS th		-1,71	0,89		-2,03	0,89	0,483
PRN (kg)	6	2,86	0,56	44	2,49	0,5	0,233
SDS PRN		-0,75	1,73		-1,56	1,22	0,341
LRN (cm)	6	46,28	2,07	43	45,32	2,6	0,623
SDS LRN		-2,3	1,37		-2,56	0,99	0,778
IMCRN (kg/m2)	5	13,35	1,33	25	12	1,96	0,179
SDS IMCRN		1	1,17		-0,48	1,7	0,027
PC (cm)	6	33	1,79	34	32,4	2,88	0,363
SDS PC		-1	1,15		-1,03	1,63	0,592
TP= talla del padre TM= talla de la madre Th= talla genética				PRN= peso recién nacido LRN= longitud recién nacido IMCRN= IMC recién nacido PC= perímetro cefálico recién nacido			

Ambos grupos son homogéneos en cuanto a antecedentes familiares y personales.

Se observa una diferencia estadísticamente significativa en el IMC al nacimiento, que es mayor en los pacientes sin polimorfismo. La SDS del peso al nacimiento de los pacientes sin polimorfismo es mayor que en los pacientes sin polimorfismo, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Se presentan en la Tabla 5.6 los datos de los antecedentes personales y familiares de los pacientes con mutación genética del gen que codifica el IGF-1R, contrastándolos con los datos del restante de la muestra en los que están incluidos los pacientes con y sin polimorfismo.

Tabla 5.6. Antecedentes personales y familiares de pacientes con y sin mutación.							
	Mutación - (n=62)			Mutación + (n=7)			p
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
TP (cm)	4	166,02	8,6	51	168,25	6,2	0,423
SDS TP		-1,62	1,28		-1,27	0,84	0,405
TM (cm)	4	150,56	6,26	50	154,83	1,46	0,119
SDS TM		-2,18	1,1		-1,45	0,27	0,103
Th (cm)	5	153,7	7,15	51	155,9	2,9	0,193
SDS th		-2	0,89		-1,6	0,52	0,272
PRN (kg)	4	2,54	0,52	50	2,32	0,6	0,280
SDS PRN		-1,46	1,3		-2,48	1,8	0,128
LRN (cm)	4	45,44	2,54	49	43,63	0,95	0,021
SDS LRN		-2,53	1,03		-3,96	0,54	0,002
PC (cm)	4	32,48	2,74	40	30	1,83	0,036
SDS PC		-1,02	1,56		-2,8	1,39	0,025
TP= talla del padre TM= talla de la madre Th= talla genética				PRN= peso recién nacido LRN= longitud recién nacido IMCRN= IMC recién nacido PC= perímetro cefálico recién nacido			

La talla de las madres y la talla genética de los pacientes sin mutación es menor que la de los pacientes con mutación.

Los pacientes con mutación presentan al nacimiento un peso por debajo y perímetro cefálico por debajo de 2 SDS. El peso al nacimiento no está tan afectado en

los pacientes sin mutación. En cuanto al perímetro cefálico y la longitud al nacimiento, estos son menores en los pacientes con mutación con diferencias estadísticamente significativas.

En la Tabla 5.7 se muestran datos correspondientes a los antecedentes personales y familiares de los pacientes de la muestra, agrupados según el número de polimorfismos que presentaban en el estudio genético.

Tabla 5.7. Antecedentes personales y familiares según número de polimorfismos.													
Nº PMF	0			1			2			3			P
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
Th (cm)	6	153,4	4,8	23	154,2	8,27	18	153,7	7,18	4	151,5	3,36	0,88
SDS th		-1,71	0,9		-2,05	0,95		-2,02	0,92		-2,02	0,59	0,88
PRN (kg)	6	2,86	0,6	22	2,44	0,44	18	2,49	0,56	4	2,87	0,59	0,23
SDS PRN		-0,75	1,7		-1,73	1,36		-1,5	0,87		-0,83	1,86	0,38
LRN (cm)	6	46,3	2,1	21	45,21	1,99	18	45,24	3,4	4	46,25	1,04	0,76
SDS LRN		-2,3	1,3		-2,9	0,93		-2,22	1,05		-2,23	0,65	0,27
IMCRN (kg/m2)	5	13,7	1,3	12	11,95	1,39	11	11,47	2,05	2	15,15	2,45	0,34
SDS IMCRN		1	1,2		-0,53	1,12		0,93	1,84		2,32	2,16	0,03
PC (cm)	6	33	1,8	17	32,55	2,9	15	32,07	3,11	2	32,5	0,71	0,48
SDS PC		-0,99	1,2		-1,16	2,02		-0,93	1,25		-0,73	0,5	0,45
Th= talla genética PRN= peso recién nacido LRN= longitud recién nacido IMCRN= IMC recién nacido PC= perímetro cefálico recién nacido													

En todos los grupos analizados la longitud al nacimiento es menor a 2 SDS, siendo menor en el grupo de pacientes con dos polimorfismos.

No se observan diferencias significativas en la antropometría neonatal en función del número de polimorfismos que presentan los pacientes en los datos correspondientes a peso, longitud y perímetro cefálico. En el IMC las diferencias son estadísticamente significativas ya que el grupo de pacientes con 3 polimorfismos presenta un IMC superior al de los otros grupos.

### 5.2.2 Talla adulta y respuesta al tratamiento

En la tabla 5.8 se muestra la variación por sexos de los parámetros antropométricos, analíticos y de las dosis administradas de rGH entre el momento previo al inicio del tratamiento y el primer año de control tras iniciar rGH a todos los pacientes de la muestra que han recibido tratamiento.

Tabla 5.8. Respuesta al tratamiento tras 1 año de tratamiento con GH según sexo.							
	Varones (n=5)			Mujeres (n=35)			p
	n	X̄	DS	n	X̄	DS	
<b>Edad inicio</b> (años)	5	6,61	2,81	34	7,96	3,11	0,298
<b>Edad_1</b> (años)		7,64	2,7		9,23	2,8	0,239
<b>Dosis rGH</b> (mg/kg/sem)	5	<b>0,21</b>	0,77	35	<b>0,25</b>	0,86	<b>0,183</b>
<b>IGF-1 preGH</b> (ng/ml)	5	<b>129,6</b>	87,5	31	<b>212,4</b>	131,5	<b>0,335</b>
<b>IGF-1_1</b> (ng/ml)		232,6	362,58		455,1	231,27	0,348
<b>Variación IGF1</b> (ng/ml)		213	282,15		242,7	210,6	0,594
<b>BP3 preGH</b> (mcg/ml)	5	<b>2,66</b>	0,5	30	<b>3,3</b>	0,86	<b>0,347</b>
<b>BP3_1</b> (mcg/ml)		3,47	1,13		4,2	1,4	0,219
<b>Variación BP3</b> (mcg/ml)		0,79	0,99		0,88	1,13	0,664
<b>Variación SDS talla</b>	5	0,79	0,96	34	0,43	0,3	0,639
<b>Velocidad crecimiento</b> (cm/año)	5	8,2	3,73	34	7,17	1,72	0,699
<b>Variación SDS IMC</b>	5	-0,16	0,89	34	0,06	0,35	1

Edad\_1= edad al año de seguimiento.

IGF-1 preGH= IGF-1 previa al tratamiento.

IGF-1\_1= IGF-1 al año de seguimiento.

BP3 preGH= BP3 previa la tratamiento.

BP3\_1= BP3 al año de tratamiento.

Variación SDS talla= variación de SDS de la talla en el primer año.

Variación SDS IMC= variación de SDS del IMC en el primer año.

Los varones parten de unos niveles de IGF-1 y BP3 menores que las mujeres. Se produce un aumento importante en los niveles de IGF-1 y BP3 al año de haber iniciado el tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

Al año de tratamiento se observa mejoría en la talla en ambos sexos de manera similar. No se observa cambio en el IMC en los varones ni en las mujeres.

La dosis inicial de rGH empleada en los varones es menor que la que se ha utilizado en las mujeres de nuestro estudio.

La Tabla 5.9 contiene los datos correspondientes a la talla adulta de los pacientes con y sin polimorfismos. También contrasta la diferencia entre la talla adulta de estos pacientes y sus tallas genética (Th) y previa al tratamiento con rGH (TGH0).

Tabla 5.9. Talla adulta y respuesta al tratamiento en pacientes con/sin polimorfismo							
	PMF +			PMF -			P
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
<b>SDS Ta</b>	28	<b>-2,12</b>	0,63	4	<b>-1,67</b>	1,07	<b>0,254</b>
<b>SDS TaGH0</b>	26	<b>-2,08</b>	0,67	2	<b>-1</b>	0,74	<b>0,24</b>
<b>SDS Th</b>	45	-2,03	0,8	6	-1,71	0,88	0,48
<b>SDST1-SDS TGH0</b>	35	0,48	0,44	4	0,43	0,43	0,74
<b>SDS T2-SDS TGH0</b>	33	0,79	0,73	4	0,74	0,65	0,87
<b>SDS T3-SDS TGH0</b>	30	0,85	1,05	4	0,93	0,46	0,77
<b>SDS T4-SDS TGH0</b>	21	1,31	1,14	3	1,07	0,28	0,87
<b>SDS Ta - SDS TGH0</b>	26	<b>0,37</b>	1,5	2	<b>1,15</b>	0,9	0,446
<b>SDS Ta - SDS Th</b>	26	<b>0,12</b>	1,11	2	<b>0,89</b>	1,28	0,339
<p>Ta: talla adulta.</p> <p>Th: talla genética.</p> <p>TaGH0: talla adulta de los pacientes que se han tratado con rGH.</p> <p>SDS Tx-SDS TGH0: diferencia entre la talla en el periodo "x" (controles anuales realizados al paciente) y la talla antes del inicio del tratamiento con GH.</p> <p>SDS Ta - SDS Th: diferencia entre la talla adulta y la talla genética del paciente.</p>							

Los pacientes con polimorfismo parten de una talla inferior a la de los pacientes sin polimorfismo.

En los controles anuales no se observan diferencias marcadas en la ganancia de talla al comparar ambos grupos.



En la Tabla 5.10 se compara por sexos la talla adulta y la respuesta al tratamiento en los sucesivos controles anuales de los pacientes que presentan polimorfismos comparados por sexos.

Tabla 5.10. Talla adulta y respuesta al tratamiento en pacientes con polimorfismo.							
	Varones			Mujeres			P
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
<b>Ta (cm)</b>	2	157,5	2,4	24	151,63	4,43	-
<b>SDS Ta</b>	2	<b>-3,11</b>	0,37	24	<b>-1,9</b>	0,66	<b>0,025</b>
<b>SDS Th</b>	8	<b>-1,82</b>	0,92	37	<b>-2,07</b>	0,89	<b>0,55</b>
<b>SDS TaGH0</b>	5	-3,13	0,8	30	-2,87	0,79	0,63
<b>SDS(T1- TGH0)</b>	5	0,79	0,96	30	0,43	0,29	0,66
<b>SDS (T2-TGH0)</b>	5	1,18	1,32	28	0,72	0,58	0,64
<b>SDS (T3-TGH0)</b>	5	1,07	1,87	25	0,81	0,86	0,91
<b>SDS (T4-TGH0)</b>	4	<b>2,3</b>	1,77	17	<b>1,08</b>	0,86	<b>0,17</b>
<b>SDSTa-SDSTh</b>	2	-0,34	0,31	24	0,16	1,07	0,46
<b>SDS Ta-SDS TGHo</b>	2	<b>-1,92</b>	2,06	24	<b>0,61</b>	1,22	<b>0,055</b>
<i>Ta: talla adulta.</i> <i>Th: talla genética.</i> <i>TaGH0: talla adulta de los pacientes que se han tratado con rGH.</i> <i>SDS Tx-SDS TGHo: diferencia entre la talla en el periodo "x" (controles anuales realizados al paciente) y la talla antes del inicio del tratamiento con rGH.</i> <i>SDS Ta - SDS Th: diferencia entre la talla adulta y la talla genética del paciente.</i>							

Ambos grupos presentan una talla genética y parten de una baja talla similar. Los dos sexos una respuesta al crecimiento parecida, sin embargo, en el cuarto año de tratamiento los varones parecen presentar un pico mayor de crecimiento.

Ambos sexos presentan una talla adulta disminuida. Los 2 varones que han alcanzado la talla adulta lo han hecho con una pobre respuesta al tratamiento.

En la Tabla 5.11 se analiza la respuesta al tratamiento de los pacientes en función del número de polimorfismos que se asocian en el mismo paciente, sin importar cuales son estos.

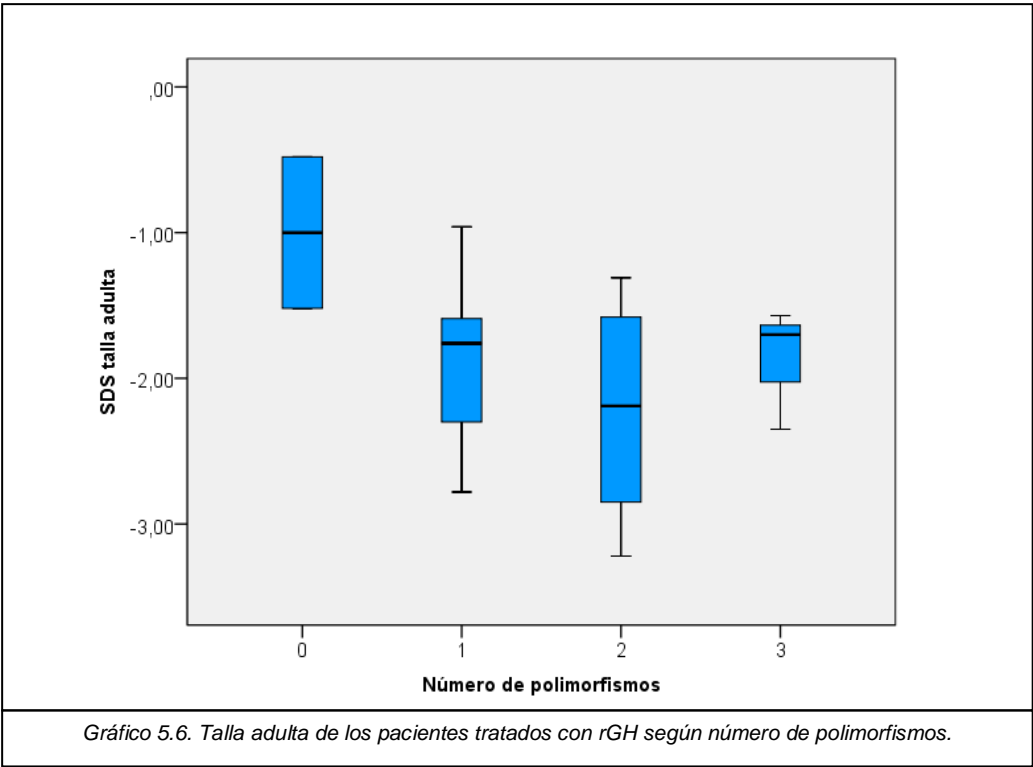
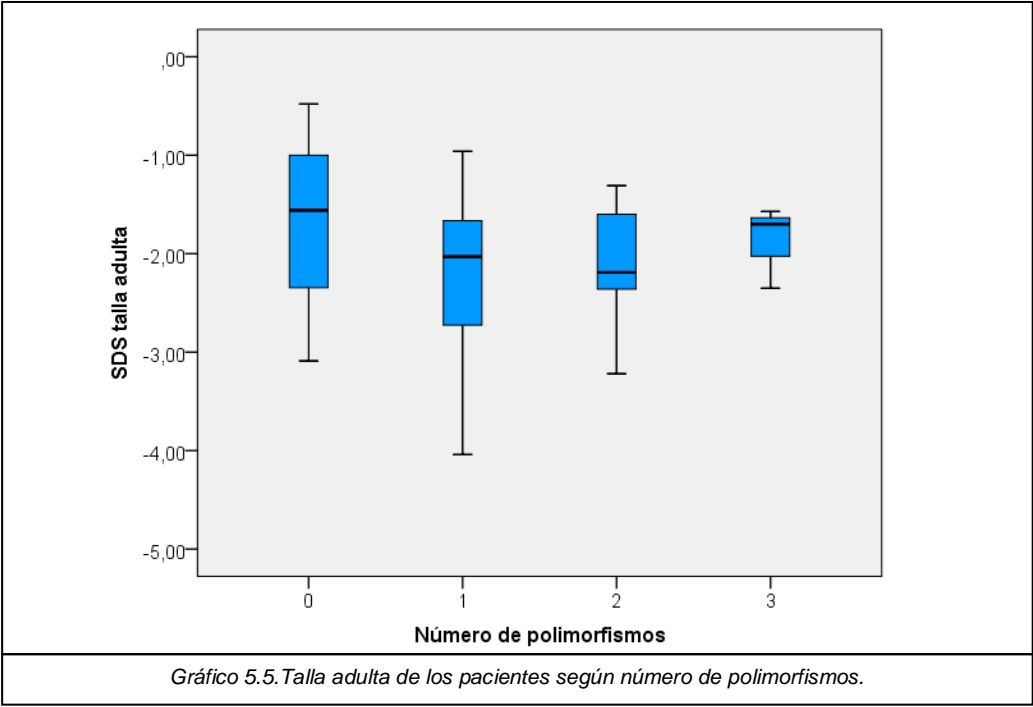
Tabla 5.11. Talla adulta y respuesta al tratamiento según número de polimorfismos.													
Nº PMF	0			1			2			3			P
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
SDS Ta	4	-1,7	1,1	15	-2,2	0,8	13	-2,2	0,6	3	-1,9	0,4	0,61
SDS TaGH	2	<b>-1</b>	0,7	12	<b>-2</b>	0,7	9	<b>-2,2</b>	0,7	3	<b>-1,9</b>	0,4	<b>0,26</b>
SDS Th	6	-1,7	0,9	23	-2	0,9	18	-2	0,9	4	-2	0,6	0,88
SDS TaGH0	5	<b>-2,1</b>	1,2	20	<b>-2,7</b>	0,8	12	<b>-3</b>	0,8	3	<b>-3,7</b>	0,5	<b>0,06</b>
SDS(T1-TGH0)	4	0,44	0,4	20	0,52	0,5	12	0,42	0,3	3	0,54	0,3	0,86
SDS (T2-TGH0)	4	0,75	0,7	18	0,85	0,9	12	0,69	0,6	3	0,83	0,1	0,89
SDS (T3-TGH0)	4	0,93	0,5	15	1	1,2	12	0,6	1	3	1,11	0,3	0,49
SDS(Ta-Th)	2	<b>0,89</b>	1,3	12	<b>0,6</b>	0,9	9	<b>-0,36</b>	1,1	3	<b>0,04</b>	1,1	<b>0,16</b>
SDS (Ta-TGHo)		1,15	0,9		0,86	1,3		0,12	1		0,51	1,8	0,49

Ta: talla adulta.  
Th: talla genética.  
TaGH0: talla adulta de los pacientes que se han tratado con rGH.  
SDS Tx-SDS TGHo: diferencia entre la talla en el periodo "x" (controles anuales realizados al paciente) y la talla antes del inicio del tratamiento con rGH.  
SDS Ta - SDS Th: diferencia entre la talla adulta y la talla genética del paciente.

Los pacientes con mayor número de polimorfismos parten de una talla más baja en el momento de iniciar el tratamiento con rGH.

La talla adulta es similar en todos los grupos, aunque parece que el grupo de pacientes con 1 sólo polimorfismo presenta una mayor ganancia de talla con respecto a su talla genética y a su talla previa al inicio del tratamiento con rGH.

El Gráfico 5.5 muestra los valores de la SDS de la talla adulta de todos los pacientes de la muestra en función del número de polimorfismos que presentan. En el Gráfico 5.6 se ofrecen únicamente los datos de los pacientes tratados con rGH.



### 5.2.3 Análisis del polimorfismo E1013E (exón 16)

Se ha escogido este polimorfismo por ser el más frecuente en nuestra muestra, estando presente en el 41.7% de los pacientes.

Para poder estudiar si el polimorfismo E1013E (PMF E1013E) tiene consecuencias clínicas en el paciente se han tomado datos pertenecientes a pacientes que únicamente presentan este polimorfismo, con presentación homocigótica y heterocigótica. El total de la muestra seleccionada son 16 pacientes (3 varones y 13 mujeres): 5 de ellos homocigotos y 10 heterocigotos.

Se ha excluido a los pacientes con mutación del receptor IGF-1R de los análisis realizados sobre este polimorfismo.

En la Tabla 5.12 se ha comparado a pacientes con el polimorfismo E1013E con pacientes sin ningún tipo de polimorfismo en el estudio genético (PMF -).

Tabla 5.12. Antecedentes familiares y personales: polimorfismo E1013E / No polimorfismo							
	PMF E1013E (n=13)			PMF - (n=6)			p
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
Th (cm)	13	152,63	7,67	6	153,42	4,75	0,78
SDS th		-2,16	1		-1,71	0,89	0,49
PRN (kg)	14	2,36	0,42	6	2,86	0,56	0,08
SDS PRN		-2,08	0,9		-0,75	1,73	0,13
LRN (cm)	13	44,9	2,25	6	46,28	2,07	0,47
SDS LRN		-2,94	1,05		-2,3	1,37	0,52
PC (cm)	10	31,8	1,11	6	33	1,79	0,12
SDS PC		-1,57	0,94		-1	1,15	0,26
Th= talla genética				LRN= longitud recién nacido			
PRN= peso recién nacido				PC= perímetro cefálico recién nacido			

Se puede observar que los pacientes con polimorfismo E1013E analizados presentan un peso al nacimiento menor que los pacientes sin polimorfismo.

El perímetro cefálico al nacimiento parece ser menor en los pacientes que presentan este polimorfismo, sin embargo no existe aparentemente diferencia en la longitud al nacimiento.

En la Tabla 5.13. se muestra la comparativa de los datos antropométricos al nacimiento entre los pacientes de la muestra que presentan únicamente el PMF E1013E y el resto de pacientes de la muestra que presentan otros polimorfismos sin presencia del polimorfismo E1013E.

Tabla 5.13. Antecedentes familiares y personales: PMF E1013E / Otros PMF.							
	PMF E1013E (n=16)			Otros PMF (n=13)			p
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
Th (cm)	14	152,6	7,67	11	155,4	8,54	0,65
SDS th		-2,16	1		-1,95	0,81	0,85
PRN (kg)	14	2,35	0,42	10	2,44	0,65	0,51
SDS PRN		-2,08	0,9		-1,11	1,64	0,12
LRN (cm)	13	44,9	2,25	10	44,65	3,97	0,78
SDS LRN		-2,94	1,05		-2,6	0,84	0,52
PC (cm)	10	31,8	1,11	9	32,7	4,7	0,45
SDS PC		-1,57	0,94		-0,5	2,57	0,4
Th= talla genética				LRN= longitud recién nacido			
PRN= peso recién nacido				PC= perímetro cefálico recién nacido			

Se puede observar que apenas existen diferencias entre la talla genética de un grupo y otro.

Sin embargo, se observa un peso al nacimiento menor en el grupo que presenta únicamente el polimorfismo E1013E.

También se observa, aunque con menos diferencias entre grupos, una longitud y perímetro cefálico al nacimiento algo menor en los pacientes que presentan este polimorfismo.

En la Tabla 5.14 se compara la variación en diferentes parámetros analíticos y antropométricos entre los pacientes que presentan únicamente el polimorfismo E1013E y el grupo de pacientes que presentan otros polimorfismos sin asociar el E1013E.

Tabla 5. 14. Variación de los parámetros antropométricos y analíticos tras 1 año de tratamiento: PMF E1013E / pacientes con otros PMF.

	PMF E1013E (n=13)		Otros PMF (n=9)		p
	$\bar{X}$	DS	$\bar{X}$	DS	
<b>Edad inicio</b> (años)	<b>9,27</b>	2,42	<b>6,67</b>	2,87	<b>0,03</b>
<b>Edad_1</b> (años)	<b>10,31</b>	2,4	<b>7,8</b>	2,65	<b>0,03</b>
<b>SDS talla pre GH</b>	<b>-2,42</b>	0,69	<b>-3,12</b>	0,6	<b>0,04</b>
<b>SDS talla_1</b>	<b>-2,11</b>	0,72	<b>-2,35</b>	0,45	<b>0,74</b>
<b>Var SDS talla</b>	<b>0,31</b>	0,23	<b>0,78</b>	0,67	<b>0,01</b>
<b>Vel crecimiento</b> (cm/año)	7,1	1,34	8,3	2,47	0,16
<b>TF</b> (ng/ml)	5,3	3	3,83	3,37	0,4
<b>Dosis rGH</b> (ng/ml)	<b>0,026</b>	0,009	<b>0,021</b>	0,002	<b>0,1</b>
<b>IGF-1 preGH</b> (ng/ml)	<b>255</b>	132,8	<b>134,2</b>	81,4	<b>0,03</b>
<b>IGF-1_1</b> (ng/ml)	<b>484,6</b>	221,2	<b>477,4</b>	275,4	<b>1</b>
<b>Var IGF1</b> (ng/ml)	229,6	186,6	343,1	262,9	0,34
<b>BP3 preGH</b> (mcg/ml)	<b>3,61</b>	0,78	<b>2,68</b>	0,49	<b>0,01</b>
<b>BP3_1</b> (mcg/ml)	<b>4,38</b>	1,37	<b>3,67</b>	0,9	<b>0,2</b>
<b>Var BP3</b> (mcg/ml)	0,77	1,34	0,89	1,02	0,9

Edad inicio= edad inicio de tratamiento con rGH

Edad\_1= edad en el control al año de tratamiento

SDS talla preGH= talla previa al inicio del tratamiento con rGH

SDS talla\_1= talla al año de tratamiento con rGH

Var SDS talla= variación de la talla el primer año

VC= velocidad de crecimiento (cm/año)

TF= test funcional de estímulo de GH

Dosis GH= dosis de rGH durante el primer año

IGF-1/BP3 preGH= nivel de IGF-1/BP3 previo al inicio del tratamiento con rGH

IGF-1/BP3\_1= nivel de IGF-1/BP3 al año de tratamiento con rGH

Var IGF-1/BP3= variación de los niveles de IGF-1/BP3 en el primer año

Los pacientes que presentan otros polimorfismos inician antes el tratamiento con rGH que los pacientes únicamente con polimorfismo E1013E del IGF-1R, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Al inicio del tratamiento la SDS de la talla del grupo que presenta únicamente el polimorfismo E1013E es mayor que la del grupo que asocia a los otros polimorfismos.

Es este segundo grupo el que presenta una mayor diferencia en la SDS de la talla al año de control al comparar ambos grupos, con diferencia entre los grupos estadísticamente significativa.

Inicialmente los pacientes con otros polimorfismos presentan niveles plasmáticos más bajos de IGF-1 y BP3, con diferencias significativas. Aunque al año de seguimiento con tratamiento con GH esta diferencia disminuye.

En la Tabla 5.15 se compara al grupo de pacientes que únicamente presenta el polimorfismo E1013E con el grupo de pacientes que presentan otros polimorfismos.

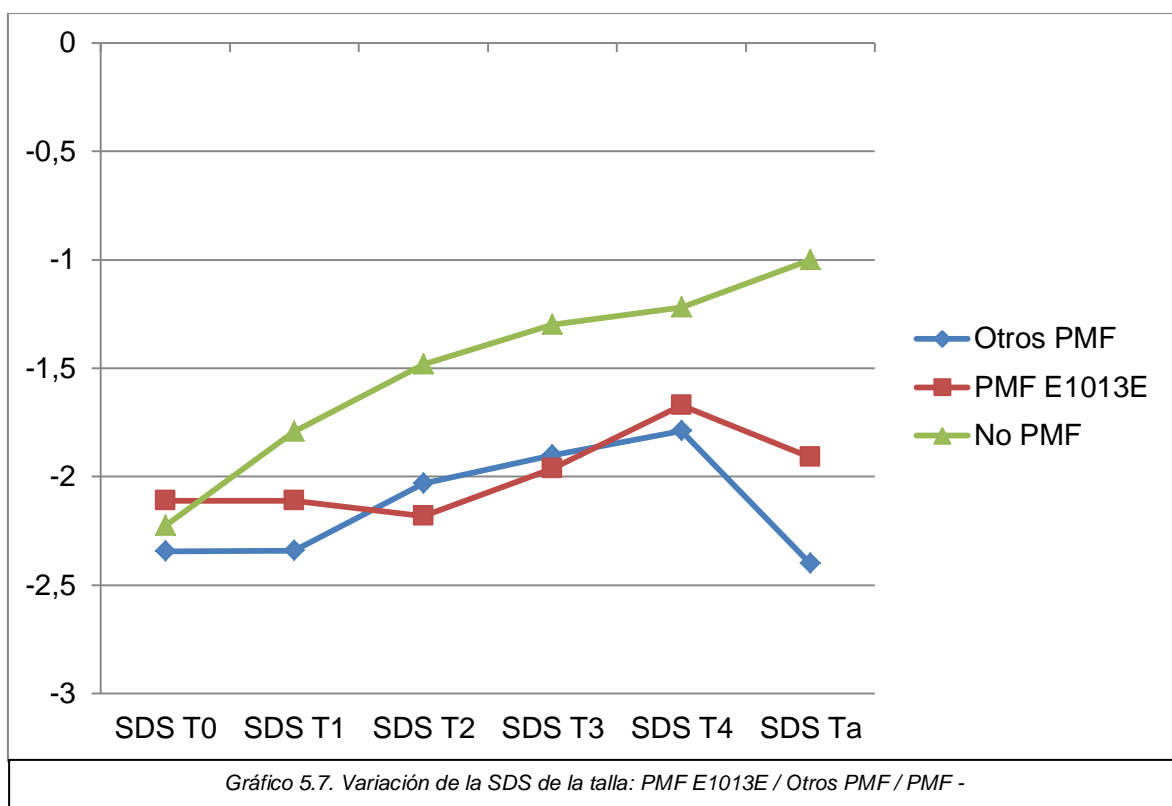
Tabla 5.15. Talla adulta y respuesta al tratamiento: PMF E1013E / Otros PMF							
	PMF E1013E (n=9)			Otros PMF (n=7)			P
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
<b>SDS Ta</b>	9	-2,03	0,56	7	-2,4	1,06	0,54
<b>SDS Ta GH</b>	7	-1,91	0,55	5	-1,87	0,66	0,54
<b>SDSTa-SDSTh</b>	7	<b>0,86</b>	0,84	5	<b>0,22</b>	0,78	<b>0,07</b>
<b>SDS Ta-SDS TGH0</b>	7	1,08	1,18	5	0,44	1,33	0,75
<i>Ta= talla adulta global</i> <i>Ta GH= talla de los pacientes tratados con rGH</i> <i>Ta-Th= diferencia entre la talla adulta y la talla genética</i> <i>Ta-TGH0= diferencia entre la talla adulta y la talla previa al inicio del tratamiento con GH</i>							

No existen apenas diferencias al comparar la talla adulta de los pacientes de la muestra de manera global (SDS Ta) ni al seleccionar sólo a los pacientes que han recibido tratamiento con GH (SDS Ta GH).

Se observan diferencias al comparar la diferencias entre la SDS de la talla adulta y la talla genética de los pacientes que presentan únicamente el polimorfismo E1013E y el grupo que agrupa a los otros polimorfismos (SDSTa-SDSTh), ya que los pacientes con este polimorfismo presentan una mayor ganancia de talla.

No obstante estas diferencias no son tan marcadas cuando se compara la diferencia entre SDS de la talla adulta de estos pacientes y la SDS de la talla que presentaban previamente al inicio del tratamiento con rGH (SDS Ta-SDS TGH0), ya que aunque es mayor la respuesta en el grupo que presenta únicamente este polimorfismo, no existe significación estadística.

En el Gráfico 5.7 se muestra la evolución de la talla de los pacientes con polimorfismo E1013E, los pacientes con otros polimorfismos y sin polimorfismos. Todos los pacientes han recibido tratamiento con rGH.



Al inicio del seguimiento el grupo de pacientes con polimorfismo E1013E está formado por 13 pacientes que en el último periodo se reducen a 3 pacientes. El grupo de pacientes sin polimorfismos de ningún tipo lo forman inicialmente 4 pacientes, los pacientes a los que ya se ha seguido durante 5 años son 3. Han alcanzado talla adulta 7 pacientes con polimorfismo y 2 pacientes sin polimorfismos.

La talla al inicio del tratamiento es similar en los 3 grupos.

Se observa una evolución similar de la talla de los grupos de los pacientes con polimorfismos a lo largo del seguimiento. No se han observado diferencias estadísticamente significativas al comparar ninguno de los periodos de seguimiento entre las diferentes formas alélicas. Se observa una mejoría en la talla más marcada en los pacientes sin polimorfismos.

La talla adulta parece mayor en los pacientes con polimorfismo E1013E que en los pacientes con otros polimorfismos. Los pacientes sin polimorfismo son los que presentan una mejor talla adulta.



### 5.2.4 Comparación de alelos del polimorfismo E1013E

En la Tabla 5.15 se analizan las características antropométricas al nacimiento y la talla genética de los pacientes que presentan únicamente este polimorfismo, excluyéndose a todos los pacientes que presenten en el estudio genético otros polimorfismos, mutaciones o ningún hallazgo.

Tabla 5.15. Antecedentes familiares y personales según alelos del polimorfismo E1013E.							
	Homocigoto (n=5)			Heterocigoto (n=10)			p
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
Th (cm)	4	153,55	1,89	10	152,26	9,13	0,64
SDS th		-1,69	0,26		-2,34	1,14	0,37
PRN (kg)	4	2,33	0,46	10	2,36	0,44	1
SDS PRN		-1,9	0,65		-2,16	1	0,63
LRN (cm)	4	43,9	3,44	9	45,3	1,58	0,710
SDS LRN		-2,74	1,09		-3	1,09	0,825
PC (cm)	3	32,33	0,29	7	31,57	1,62	0,517
SDS PC		-0,93	0,8		-1,85	-0,91	0,183
Th= talla genética				LRN= longitud recién nacido			
PRN= peso recién nacido				PC= perímetro cefálico recién nacido			

La talla genética de los pacientes heterocigotos es sensiblemente menor que la de los homocigotos, sin que estas diferencias lleguen a alcanzar la significación estadística.

En los parámetros antropométricos destacan un menor peso y perímetro cefálico al nacimiento de grupo de pacientes que presentan heterocigosis, sin diferencias prácticamente en la longitud al nacimiento.

En la Tabla 5.16 se muestran los datos antropométricos y analíticos previos al inicio del tratamiento con GH en pacientes con polimorfismo E1013E y se comparan con los datos obtenidos en un control al año de seguimiento en función de la presentación alélica homocigota o heterocigota.

Tabla 5.16. Variación de los parámetros antropométricos y analíticos tras 1 año con GH según alelos del PMF E1013E.

	Homocigoto (n=4)		Heterocigoto (n=10)		p
	$\bar{X}$	DS	$\bar{X}$	DS	
<b>Edad inicio</b> (años)	10,09	1,84	8,9	2,32	0,5
<b>Edad_1</b> (años)	11,24	1,95	9,9	2,56	0,33
<b>SDS talla pre GH</b>	-2,3	0,79	-2,47	0,69	0,94
<b>SDS talla_1</b>	-2,04	0,67	-2,14	0,77	0,94
<b>Var SDS talla</b>	0,26	0,15	0,34	0,26	0,6
<b>VC</b> (cm/año)	6,88	1,24	7,19	1,43	0,71
<b>TF</b> (ng/ml)	<b>2,93</b>	2,28	<b>6,25</b>	2,77	<b>0,05</b>
<b>Dosis rGH</b> (mg/kg/sem)	0,27	0,09	0,23	0,08	0,19
<b>IGF-1 preGH</b> (ng/ml)	<b>192,6</b>	82,56	<b>275,78</b>	143,47	<b>0,37</b>
<b>IGF-1_1</b> (ng/ml)	587	172,8	450,44	233,53	0,48
<b>Var IGF-1</b> (ng/ml)	<b>394,4</b>	91,7	<b>174,67</b>	179,46	<b>0,1</b>
<b>BP3 preGH</b> (mcg/ml)	<b>3,87</b>	0,75	3,51	0,82	<b>0,94</b>
<b>BP3_1</b> (mcg/ml)	5,66	1,2	3,9	1,13	0,048
<b>Var BP3</b> (mcg/ml)	<b>1,8</b>	0,59	0,38	1,35	<b>0,048</b>

Edad inicio= edad inicio de tratamiento con rGH

Edad\_1= edad en el control al año de tratamiento

Var SDS talla= variación de la talla el primer año

VC= velocidad de crecimiento (cm/año)

Dosis GH= dosis de GH durante el primer año

IGF-1/BP3 preGH= nivel de IGF-1/BP3 previo al inicio del tratamiento con rGH

IGF-1/BP3\_1= nivel de IGF-1/BP3 al año de tratamiento con rGH

Var IGF-1/BP3= variación de los niveles de IGF-1/BP3 en el primer año

Los datos correspondientes a la velocidad de crecimiento, SDS de la talla al año y variación del SDS de la talla parecen similares en ambos grupos y no se observan diferencias significativas.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos en los test funcionales de estímulo, siendo menor el nivel de GH en los pacientes homocigotos.

Antes de instaurar el tratamiento el grupo homocigoto presenta niveles menores de IGF-1 que se homogeneizan al año de tratamiento ya que este presenta una mayor variación en los niveles de IGF-1 (Var IGF-1). También aumenta en mayor medida la secreción de BP3 en el grupo homocigoto tras iniciar tratamiento con rGH (Var BP3), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

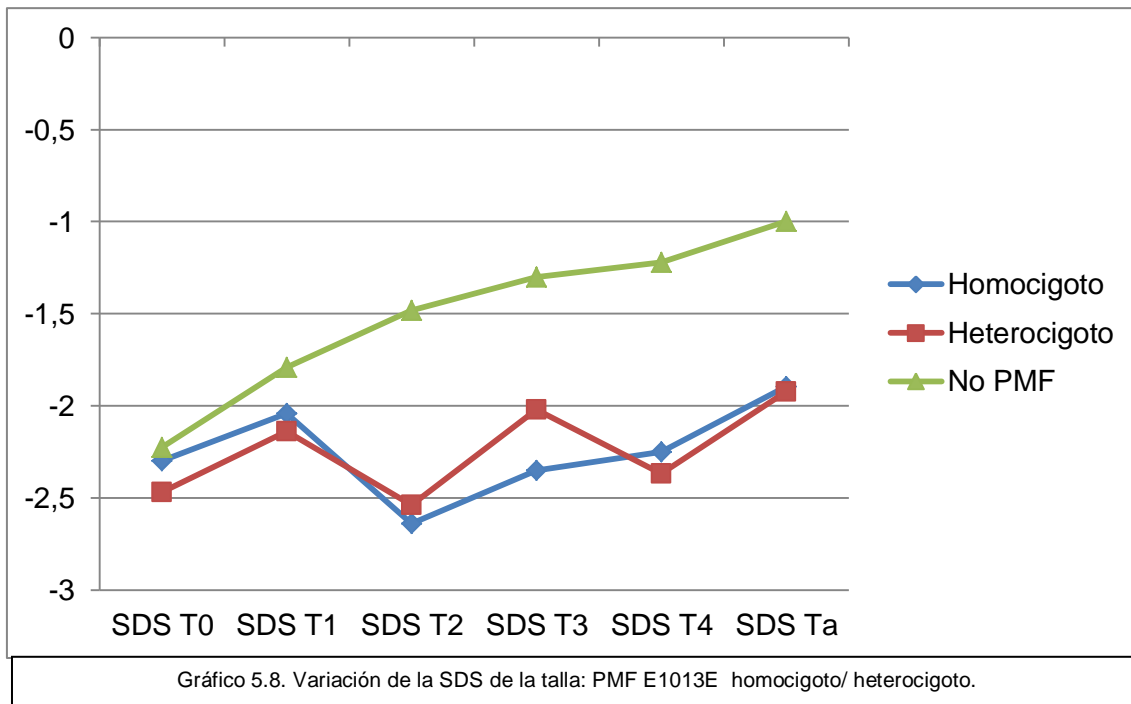
En la Tabla 5.17 se muestran los datos de respuesta al tratamiento de los pacientes con polimorfismo E1013E que han alcanzado su talla adulta en el momento del estudio.

Tabla 5.17. Talla adulta y respuesta al tratamiento según alelos del polimorfismo E1013E.							
	Homocigoto (n=3)			Heterocigoto (n=6)			P
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
<b>SDS Ta GH</b>	3	-2,2	0,54	6	-1,95	0,6	0,548
<b>SDSTa-SDSTh</b>	2	0,72	1,49	5	0,91	0,7	0,99
<b>SDS Ta-SDS TGHo</b>	2	<b>2,04</b>	1,36	5	<b>0,69</b>	0,99	<b>0,19</b>
<i>SDS Ta: desviación estándar de la talla adulta.</i> <i>SDSTa-SDSTh: diferencia entre desviación estándar de la talla adulta y de la talla genética.</i> <i>SDS Ta-SDS TGHo: diferencia entre la desviación estándar de la talla adulta y de la de la talla antes del inicio del tratamiento con rGH.</i>							

Se obtienen valores similares entre ambos grupos al comparar la SDS de la talla final, así como al comparar la diferencia entre la SDS de la talla adulta y la de su talla genética.

Sin embargo parece que existe una mayor respuesta al tratamiento con rGH en los pacientes homocigotos si comparamos su talla final con la SDS de la talla que presentaban previamente al inicio del tratamiento, aunque estas diferencias no alcanzan la significación estadística.

El Gráfico 5.8 muestra la evolución de la talla de los pacientes tratados con rGH en los pacientes homocigotos y heterocigotos desde el momento previo a iniciar tratamiento con rGH (S0) a lo largo de 4 años de seguimiento (S1-S4). Finalmente se ofrecen los datos de la talla adulta de estos pacientes (Ta).



### **5.2.5 Análisis del polimorfismo IVS(+72)A/G (exón 15)**

Este polimorfismo es el segundo más frecuente en los estudios genéticos de los pacientes estudiados, con una frecuencia del 31%.

Se va a estudiar si el polimorfismo IVS(+72)A/G (PMF IVS(+72)A/G) tiene repercusiones clínicas, analíticas o en la respuesta al tratamiento con rGH.

Para ello se ha seleccionado a los pacientes que presentan únicamente el polimorfismo IVS(+72)A/G de manera aislada, excluyendo a los pacientes que presentan otros polimorfismos y/o mutaciones asociados. Todos los pacientes seleccionados presentan el polimorfismo IVS(+72)A/G en forma heterocigótica.

Se ha comparado a este grupo de pacientes con un grupo de pacientes sin polimorfismos ni mutaciones (PMF-) y otro grupo de pacientes que presentan otros polimorfismos (excluido el IVS(+72)A/G sin asociar mutaciones (Otros PMF).

En la Tabla 5.18 se analizan los parámetros auxológicos al nacimiento de los pacientes que presentan el polimorfismo IVS(+72)A/G, comparados con el grupo de pacientes de la muestra en los que no se ha encontrado ningún tipo de polimorfismo ni mutación.

Tabla 5.18. Antecedentes familiares y personales: polimorfismo IVS(+72)A/G / No PMF.

	PMF IVS(+72)A/G (n=6)			PMF - (n=6)			p
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
<b>Th</b> (cm)	6	158,68	9,8	6	153,42	4,75	0,39
<b>SDS th</b>		-1,47	0,74		-1,71	0,89	0,7
<b>PRN</b> (kg)	6	2,72	0,42	6	2,86	0,56	0,82
<b>SDS PRN</b>		-0,59	1,76		-0,75	1,73	0,82
<b>LRN</b> (cm)	6	46,12	1,13	6	46,28	2,07	1
<b>SDS LRN</b>		-2,75	0,13		-2,3	1,37	0,49
<b>PC</b> (cm)	5	32,2	1,64	6	33	1,79	0,43
<b>SDS PC</b>		-1,55	0,97		-1	1,15	0,43

Th= talla genética  
PRN= peso recién nacido

LRN= longitud recién nacido  
PC= perímetro cefálico recién nacido

Puede observarse que apenas existe diferencia entre los resultados obtenidos en ambos grupos en cuanto a los datos correspondientes al peso, longitud y perímetro cefálico medidos al nacimiento.

En la Tabla 5.19 se comparan los datos auxológicos al nacimiento de los pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G los pacientes que presentan otros polimorfismos.

Tabla 5.19. Antecedentes familiares y personales: polimorfismo IVS(+72)A/G / No PMF.

	PMF IVS(+72)A/G (n=6)			Otros PMF (n=23)			p
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
<b>Th</b> (cm)	6	158,68	9,8	23	152,5	6,45	0,65
<b>SDS th</b>		-1,47	0,74		-2,14	0,87	0,85
<b>PRN</b> (kg)	6	2,72	0,42	21	2,44	0,41	0,51
<b>SDS PRN</b>		<b>-0,59</b>	1,76		<b>-1,98</b>	0,9	<b>0,12</b>
<b>LRN</b> (cm)	6	46,12	1,13	21	45,03	1,86	0,78
<b>SDS LRN</b>		-2,75	0,13		-2,9	0,87	0,52
<b>PC</b> (cm)	5	32,2	1,64	15	32,85	3,02	0,45
<b>SDS PC</b>		-1,55	0,97		-0,9	2,1	0,4

Th= talla genética  
PRN= peso recién nacido

LRN= longitud recién nacido  
PC= perímetro cefálico recién nacido

Es reseñable que el peso al nacimiento de los pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G es superior al de los pacientes con otros polimorfismos. No se aprecian otras diferencias en la talla genética ni en el resto de variables antropométricas.

En la Tabla 5.20 se compara la respuesta al tratamiento de los parámetros auxológicos y analíticos de los pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G y de los pacientes sin polimorfismo.

Tabla 5.20. Variación de los parámetros antropométricos y analíticos tras 1 año de tratamiento: IVS(+72)A/G / PMF -.

	PMF IVS(+72)A/G (n=6)		PMF - (n=6)		p
	$\bar{X}$	DS	$\bar{X}$	DS	
<b>Edad inicio</b> (años)	6,38	2,6	5,59	4,57	1
<b>Edad_1</b> (años)	7,38	2,55	8,79	3,56	0,61
<b>SDS talla pre GH</b>	<b>-3,32</b>	0,6	<b>-2,23</b>	1,38	<b>0,08</b>
<b>SDS talla_1</b>	-2,38	0,52	-1,79	1,47	0,48
<b>Var SDS talla</b>	<b>0,94</b>	0,78	<b>0,44</b>	0,43	<b>0,11</b>
<b>Vel crecimiento</b> (cm/año)	8,85	2,73	5,81	3,32	0,48
<b>TF</b> (ng/ml)	5,4	4,36	3,73	3,68	1
<b>Dosis rGH</b> (mg/kg/sem)	0,024	0,012	0,02	0,003	0,54
<b>IGF-1 preGH</b> (ng/ml)	<b>117</b>	70,8	<b>198,5</b>	143,1	<b>0,18</b>
<b>IGF-1_1</b> (ng/ml)	433	303,8	390,2	277	0,76
<b>Var IGF1</b> (ng/ml)	315	280,9	191,7	173,2	0,47
<b>BP3 preGH</b> (mcg/ml)	2,98	0,31	3,25	1,33	0,82
<b>BP3_1</b> (mcg/ml)	3,55	1,02	4,46	2,47	0,48
<b>Var BP3</b> (mcg/ml)	0,57	0,89	1,23	1,36	0,61

Edad inicio= edad inicio de tratamiento con rGH

Edad\_1= edad en el control al año de tratamiento

Var SDS talla= variación de la talla el primer año

VC= velocidad de crecimiento (cm/año)

Dosis GH= dosis de rGH durante el primer año

IGF-1/BP3 preGH= nivel de IGF-1/BP3 previo al inicio del tratamiento con rGH

IGF-1/BP3\_1= nivel de IGF-1/BP3 al año de tratamiento con rGH

Var IGF-1/BP3= variación de los niveles de IGF-1/BP3 en el primer año

Al año de seguimiento los niveles de IGF-1 son similares en ambos grupos. En el grupo con polimorfismo puede observarse una mayor variación de la SDS de la talla que en el grupo sin polimorfismos, sin diferencias estadísticamente significativas.

En el momento de iniciar el tratamiento el grupo de pacientes con polimorfismo parece presentar mayor afectación de la talla, sin diferencias significativas.

En la tabla 5.21 se observan los datos analíticos y auxológicos previos al tratamiento y tras un año de tratamiento con rGH.

Tabla 5.21. Variación de los parámetros antropométricos y analíticos tras 1 año de tratamiento: IVS(+72)A/G / PMF -

	PMF IVS(+72)A/G (n=6)		Otros PMF (n=6)		p
	$\bar{X}$	DS	$\bar{X}$	DS	
<b>Edad inicio</b> (años)	<b>6,38</b>	2,6	<b>8,93</b>	2,89	<b>0,03</b>
<b>Edad_1</b> (años)	<b>7,38</b>	2,55	10,04	2,73	<b>0,03</b>
<b>SDStallapre GH</b>	<b>-3,32</b>	0,6	<b>-2,54</b>	0,66	<b>0,04</b>
<b>SDS talla_1</b>	-2,38	0,52	-2,16	0,65	0,74
<b>Var SDS talla</b>	<b>0,94</b>	0,78	<b>0,38</b>	0,25	<b>0,01</b>
<b>Vel crecimiento</b> (cm/año)	8,85	2,73	7,32	1,34	0,16
<b>TF</b> (ng/ml)	5,4	4,36	6,46	5,3	0,4
<b>Dosis rGH</b> (mg/kg/sem)	0,024	0,012	0,025	0,08	0,1
<b>IGF-1 preGH</b> (ng/ml)	<b>117</b>	70,8	<b>263,5</b>	130,2	<b>0,03</b>
<b>IGF-1_1</b> (ng/ml)	433	303,8	483,9	201,2	1
<b>Var IGF1</b> (ng/ml)	315	280,9	220,4	188,7	0,34
<b>BP3 preGH</b> (mcg/ml)	<b>2,98</b>	0,31	<b>3,68</b>	0,75	<b>0,01</b>
<b>BP3_1</b> (mcg/ml)	3,55	1,02	4,55	1,35	0,21
<b>Var BP3</b> (mcg/ml)	0,57	0,89	0,87	1,31	0,9

Edad inicio= edad inicio de tratamiento con rGH

Edad\_1= edad en el control al año de tratamiento

Var SDS talla= variación de la talla el primer año

VC= velocidad de crecimiento (cm/año)

Dosis GH= dosis de rGH durante el primer año

IGF-1/BP3 preGH= nivel de IGF-1/BP3 previo al inicio del tratamiento con rGH

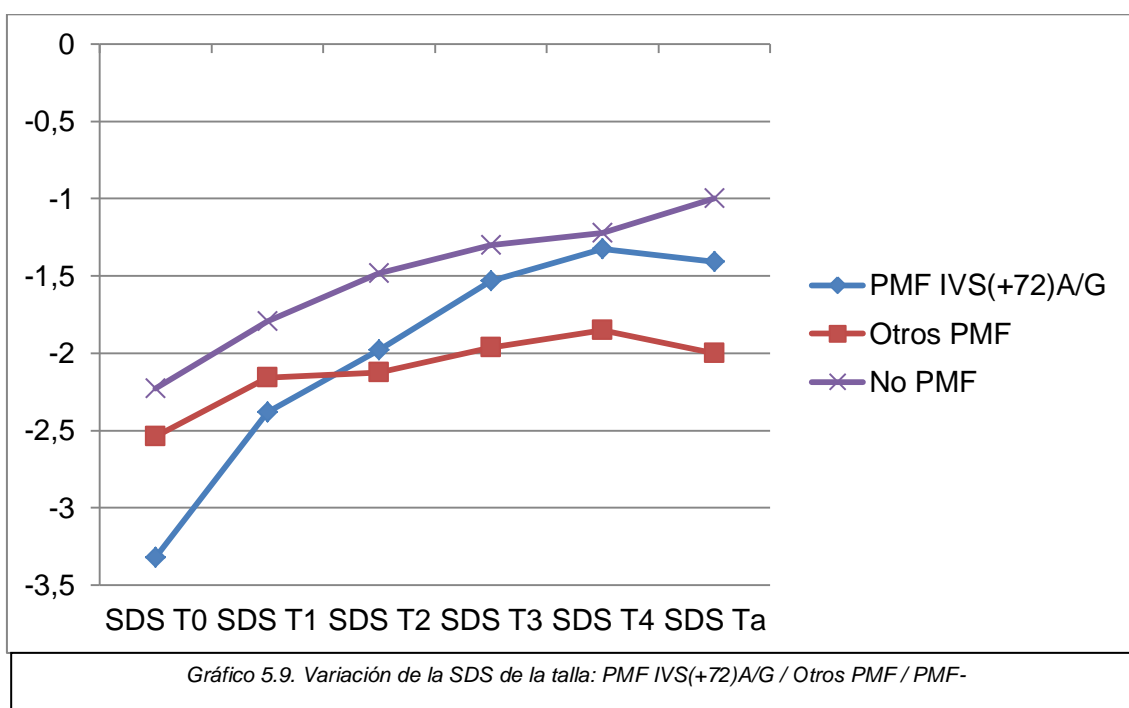
IGF-1/BP3\_1= nivel de IGF-1/BP3 al año de tratamiento con rGH

Var IGF-1/BP3= variación de los niveles de IGF-1/BP3 en el primer año

Los pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G inician el tratamiento con rGH antes que los pacientes con otros polimorfismos, presentando una mayor ganancia de talla durante el primer año, con diferencia significativa en ambas comparaciones.

El grupo que presenta el polimorfismo IVS(+72)A/G aislado presenta cifras iniciales más bajas de IGF-1 y BP3 que se igualan tras un año con tratamiento con rGH.

El Gráfico 5.9 muestra los datos correspondientes a la talla de los pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G, de los pacientes sin polimorfismo y de los pacientes con otros polimorfismos desde el momento previo a la implantación del tratamiento con rGH (SDS T0), y durante 4 años de seguimiento (T1-4). Se muestra la talla adulta alcanzada en los pacientes que ya han completado el crecimiento (Ta).



Al inicio del seguimiento se dispone de datos de 4 pacientes sin polimorfismos y de 6 pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G aislado. Al cuarto año de seguimiento se han recogido datos de 5 pacientes con polimorfismo y 3 sin polimorfismos. Han alcanzado talla adulta un total de 2 pacientes sin polimorfismo, 2 con PMF IVS(+72)A/G y 10 con otros polimorfismos. De los 10 pacientes con otros polimorfismos que han alcanzado talla adulta, 7 presentan únicamente el polimorfismo E1013.

Puede observarse una talla menor en el grupo de pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G en el momento de iniciar el tratamiento (SDS T0). Se observa una mejoría notable de la talla en los grupos correspondientes a los pacientes con



polimorfismo IVS(+72)A/G en los controles anuales hasta prácticamente igualar a los pacientes sin polimorfismo.

Los 3 grupos presentan mejoría de la talla con el tratamiento, aunque más marcada en los grupos de pacientes sin polimorfismo y con polimorfismo IVS(+72)A/G.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas al comparar las tallas en ninguno de los momentos del seguimiento, ni al comparar la talla adulta entre los pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G y los pacientes sin polimorfismo.

La Tabla 5.22 muestra los datos de talla adulta y de respuesta al tratamiento de los pacientes que presentan únicamente el polimorfismo IVS(+72)A/G y los que presentan únicamente el polimorfismo E1013E. Se han comparado los datos frente a este polimorfismo de manera aislada ya que 9/10 pacientes que del grupo de pacientes con otros polimorfismos con talla adulta lo presentaban de modo aislado.

Tabla 5.22. Talla adulta y respuesta al tratamiento polimorfismo IVS(+72)A/G / E1013E							
	IVS(+72)A/G (n=2)			E1013E (n=9)			P
	n	$\bar{X}$	DS	n	$\bar{X}$	DS	
<b>SDS Ta GH</b>	2	-1,41	0,64	9	-2,03	0,56	1
<b>SDSTa-SDSTh</b>	2	<b>-0,06</b>	0,06	7	<b>-1,91</b>	0,55	<b>0,22</b>
<b>SDS Ta-SDS TGHo</b>	2	1,53	0,57	7	0,86	0,84	0,5
<i>SDS Ta: desviación estándar de la talla adulta.</i> <i>SDSTa-SDSTh: diferencia entre desviación estándar de la talla adulta y de la talla genética.</i> <i>SDS Ta-SDS TGHo: diferencia entre la desviación estándar de la talla adulta y de la de la talla antes del inicio del tratamiento con rGH.</i>							

La diferencia entre la talla adulta y la talla genética del paciente es superior en el grupo de pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G. Además, estos pacientes presentan una talla final superior y han presentado una mayor ganancia de talla desde el inicio del tratamiento.



## **6. DISCUSIÓN**

### **6.1. CONSIDERACIONES GENERALES**

Es destacable la presencia de polimorfismos hallados en la muestra, ya que una gran mayoría de los pacientes (81,2%) presentan al menos uno de ellos.

La primera descripción del hallazgo de una mutación en el receptor IGF-1R data del año 2003 <sup>(16)</sup>. En un estudio del año 2009 que analiza las características de 100 niños pequeños para la edad gestacional, se encontró en el estudio genético de 2 de ellos una mutación del IGF-1R <sup>(12)</sup>. En nuestra muestra se han hallado mutaciones en 3 de los pacientes pediátricos estudiados por baja talla.

El perfil del paciente al que se le ha realizado el estudio genético es un paciente pediátrico mujer diagnosticado de baja talla, con antecedente de ser pequeño para la edad gestacional y en tratamiento con rGH. Esto coincide con diferentes estudios en los que se les ha realizado el estudio genético de IGF-1R a pacientes con estas características <sup>(2,6,15,16,20,24-27)</sup>. Estos factores podrían tener relación con la alta prevalencia de polimorfismos y/o mutaciones en la muestra y la escasa presencia de pacientes sin alteraciones genéticas de IGF-1R.

Al estudiar la frecuencia de cada polimorfismo en el presente trabajo destacan notablemente el IVS(+72)A/G y E103E (exones 15 y 16). Esto podría significar que se trata de polimorfismos frecuentes en la población de la que procede la muestra o que estos polimorfismos podrían influir en las características que presentan los pacientes del estudio.

Las mutaciones IVS13(+30)delGT y pL81F exón 2 (C>T) diagnosticadas a 2 pacientes pediátricos se han hallado en familiares de primer grado por lo que existe una herencia familiar. Sin embargo, la mutación Y487F se encontró únicamente en el estudio genético del paciente pediátrico por lo que podría tratarse de una mutación de novo.

### **6.2. ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES**

En este trabajo, se ha encontrado una media para la talla paterna superior a la materna. La talla genética de los pacientes tiene una SDS media de -2 por lo que

puede considerarse la talla media como baja talla genética, a expensas de una baja talla materna.

Es destacable el valor de la SDS de la longitud al nacimiento, bastante inferior a -2 SDS por lo que los pacientes de esta muestra son recién nacidos PEG. También el perímetro craneal y el peso al nacimiento están por debajo de la normalidad en los pacientes estudiados.

Parece existir una mayor afectación en la talla paterna en el grupo de los varones y de la talla materna en el grupo de las mujeres. Sin embargo, en los antecedentes personales de los valores antropométricos al nacimiento se observan unos resultados muy similares en ambos sexos.

Los antecedentes familiares de los pacientes con polimorfismo y con mutación son similares a los de los pacientes sin hallazgos en el estudio genético, con datos homogéneos de tallas parentales y talla genética.

Los pacientes con polimorfismo parecen ser PEG al nacimiento, similar a lo descrito por Ester WA y van Duyvenvoorde HA en 2009<sup>(14)</sup> y Arends N et al en 2002<sup>(28)</sup> quienes ya comentan la posibilidad de que algunos polimorfismos de IGF-1R puedan asociarse a ser PEG al nacimiento. Los pacientes con polimorfismo en la muestra presentan menor IMC al nacimiento que los pacientes sin polimorfismo.

Los datos comparados de los antecedentes personales y familiares de los pacientes en función del número de polimorfismos que presentan en el estudio genético son similares. Únicamente se obtienen diferencias estadísticamente significativas en el IMC al nacimiento que es superior en los pacientes con 3 polimorfismos, aunque esta discordancia puede deberse al escaso número de pacientes que conforman este grupo. Todos los grupos de pacientes parecen ser PEG al nacimiento, independientemente del número de polimorfismos que presentan.

Los pacientes de la muestra con mutación del IGF-1R son PEG. Presentan al nacimiento una longitud y un perímetro cefálico menor que los pacientes sin mutación, con diferencias estadísticamente significativas en ambas comparaciones. El peso al nacimiento también parece ser menor en los pacientes con presencia de mutación, aunque no se ha alcanzado la significación estadística posiblemente por la escasa muestra de pacientes con mutación. Estos hallazgos coinciden con la bibliografía que se ha revisado en la que múltiples estudios asocian las mutaciones de IGF-1R con recién nacidos pequeños para la edad gestacional y con perímetro cefálico disminuido<sup>(2,5,16,22,24-27,29)</sup>.

### **6.3. ESTUDIO PREVIO AL TRATAMIENTO CON rGH**

Todos los pacientes presentan una talla baja previa al inicio del tratamiento con GH y un peso e IMC por debajo de la media poblacional.

Los niveles de IGF-1 y BP3 están por encima de los valores medios para la edad de los pacientes en las mujeres de la muestra y en el límite superior en los varones. Este dato podría correlacionarse con una menor actividad o presencia del receptor IGF-1R en el global de la muestra causados por la presencia de mutaciones y/o polimorfismos que provoquen un defecto en el receptor o de su producción<sup>(2,3,24,25)</sup>.

En diferentes estudios se relaciona la presencia de mutaciones de IGF-1R con déficit nutricional en el sujeto, con IMC disminuido y con valores disminuidos de IGF-1 que en ocasiones se resuelven con una corrección de este problema nutricional<sup>(5,25,29,30)</sup>. Sin embargo en este estudio, pese a que los pacientes parecen presentar un IMC disminuido previamente al inicio del tratamiento con rGH los valores de IGF-1 y BP3 parecen estar elevados en el global de la muestra.

En algunos pacientes se realizaron distintos test de estímulo de GH. Los resultados obtenidos son valores entre 5-10 ng/ml compatibles con un posible déficit de GH. Este dato contrasta con una revisión del 2010 en donde se relaciona a las mutaciones del IGF-1R con aumento de GH<sup>(2)</sup>. Este resultado disminuido en los test de estímulo podrían deberse a un posible feed-back negativo por el exceso de IGF-1<sup>(25)</sup>.

### **6.4. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SEGUIMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON GH**

Puede observarse que la IGF-1 y la BP3 se incrementan al iniciar el tratamiento notablemente, presentando pequeñas variaciones posteriormente a lo largo del seguimiento y manteniéndose en todo momento elevadas para la edad de los pacientes.

La talla mejora progresivamente en los diferentes controles anuales hasta el sexto año de tratamiento por lo que parece que existe una respuesta positiva de la talla al tratamiento con rGH, aunque parece que existe un aumento de las dosis de rGH prácticamente en cada control anual para mantener esta tendencia.

Los datos de la SDS del IMC en los controles no varían de manera llamativa durante el seguimiento aunque su valor parece acercarse a la media poblacional en el último año de seguimiento.

## **6.5. TALLA ADULTA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Los pacientes que han alcanzado su talla adulta presentan una talla final semejante a su talla genética y superior a la talla previa al inicio del tratamiento con rGH.

Ambos sexos presentan una respuesta similar durante el primer año de tratamiento con GH: elevación de los niveles de IGF-1 y BP3 con aumento de la talla con respecto a la previa al inicio del tratamiento y sin modificación apenas del IMC.

Tanto los pacientes con polimorfismo como los pacientes sin polimorfismo presentan una mejoría progresiva de la talla desde el momento de iniciar el tratamiento con rGH de manera anual. Ambos grupos parecen superar finalmente su talla genética y su perspectiva de talla previa al inicio del tratamiento con mayor mejoría en la talla de los pacientes sin polimorfismo con respecto a la talla previa al inicio del tratamiento con rGH y con su talla genética.

Entre los pacientes con polimorfismo, se observa una peor respuesta al tratamiento en los pacientes varones de la muestra que han alcanzado su talla adulta. Este dato podría verse alterado por el escaso número de varones que han alcanzado la talla adulta ya que si se comparan los datos de ganancia de la talla durante los primeros 4 años de seguimiento se observa una mejoría similar, o incluso superior el cuarto año en el grupo de los varones, a la de las mujeres en el estudio.

Parece que el número de polimorfismos hallados en los pacientes no altera la respuesta al tratamiento con rGH durante los primeros años de seguimiento. El número de polimorfismos encontrados en el paciente no parecen alterar la talla final ya que todos los grupos de pacientes superan la perspectiva de talla previa al inicio del tratamiento con rGH y su talla genética, salvo el grupo de pacientes con 2 polimorfismos que no llegan a alcanzarla, aunque las diferencias entre grupos no son significativas.

Sí parece existir una tendencia en cuanto a que los pacientes con mayor número de polimorfismos han iniciado el tratamiento con rGH con una talla inicial menor.

Savage M et al en 2010 cuestionan la efectividad del tratamiento en niños con mutación de IGF-1R<sup>(2)</sup>. Sin embargo en otros trabajos se exponen casos de pacientes con mutación de este receptor que presentan buena respuesta al tratamiento con rGH, al parecer esto se debe tanto al efecto directo de la GH y la rGH sobre los receptores periféricos como a una mayor saturación de los receptores existentes debido al aumento de IGF-1 con el tratamiento<sup>(22,31)</sup>.

## **6.6. ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS MÁS FRECUENTES EN LA MUESTRA**

En muchas ocasiones los polimorfismos encontrados en los diferentes genes pertenecen a las zonas no codificantes del gen de manera que habitualmente no producen repercusión clínica.

Existe controversia sobre los efectos que puedan tener la presencia de polimorfismo en las porciones codificantes del gen. Otros estudios de Witt JM et al en 2011 y de Martins CS et al en 2014 donde se estudian las consecuencias de la presencia de un polimorfismo en el exón 3 del gen de IGF-1R, situado entre los exones 1-10 que codifican la parte extracelular del receptor<sup>(22)</sup>, y se concluye que no existen alteraciones en la talla ni en las analíticas relacionadas con la presencia de éste<sup>(19,32)</sup>.

Los polimorfismos más frecuentes en la muestra analizada, IVS(+72)A/G y E103E, se han hallado en los exones 15 y 16 respectivamente. Estas regiones forman parte de la zona del gen situada entre los exones 11-21 que codifican las subunidades Beta que contienen los dominios tirosinquinasa y que se sitúan en la porción intracelular de la proteína<sup>(22)</sup>, por lo que su alteración podría tener consecuencias clínicas.

Los polimorfismos en los exones 15 y especialmente en el 16 son frecuentes en la población general. Distintos autores los consideran como variantes sin repercusión clínica en los pacientes que los presentan<sup>(33, 34)</sup>, aunque estos trabajos se centran en el estudio de IGF-1R como posible causante de enfermedades en el adulto como esquizofrenia y Diabetes Mellitus II. Son pocos los estudios que intentan correlacionar la presencia de polimorfismos en estos exones con alteración del crecimiento y desarrollo, siendo los resultados obtenidos en ellos poco concluyentes<sup>(35-37)</sup>.

## **6.7. ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO E1013 (EXÓN 16)**

La presencia de varios pacientes con alelos homocigotos de este polimorfismo parece indicar que se trata de un polimorfismo frecuente en la población de la que procede la muestra. En un estudio del año 2000 en el que se investigó la presencia de polimorfismos en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II se cita a este polimorfismo como el más frecuente de los encontrados en una muestra de niños PEG con una prevalencia superior al 5% en la muestra<sup>(38)</sup>.

En el presente estudio, los pacientes que presentan únicamente el polimorfismo E1013E nacieron PEG y su peso al nacimiento parece ser menor que el de los pacientes sin polimorfismo y los pacientes con otros polimorfismos, aunque las

diferencias no alcanzan la significación estadística posiblemente debido al tamaño muestral reducido.

El perímetro cefálico de los pacientes con este polimorfismo también tiende a ser menor que en los pacientes sin polimorfismo o con otros polimorfismos, aunque estas diferencias son menores.

En el momento previo al tratamiento con rGH los pacientes con polimorfismo E1013E presentan niveles de IGF-1 y BP3 por encima de los valores normales para su edad, lo que en algunos estudios se relaciona con alteración a nivel del receptor IGF-1R como ya se ha comentado previamente, especialmente cuando este hallazgo se acompaña del antecedente de ser recién nacido PEG y/ un perímetro cefálico al nacimiento pequeño<sup>(22,29)</sup>. Estos datos contrastan con un estudio de Bonafe et al realizado en población adulta para analizar si los niveles de IGF-1 influyen en la esperanza de vida, donde se encontraron niveles disminuidos de IGF-1 en pacientes que presentaban polimorfismo del exón 16<sup>(39)</sup>.

Sin embargo, aunque estos hallazgos podrían sugerir una alteración funcional de este receptor, la respuesta al tratamiento con rGH parece adecuada ya que los pacientes que han alcanzado la talla adulta presentan una talla superior a su talla genética y a su previsión de talla previa al tratamiento. Incluso en nuestra muestra esa respuesta al tratamiento parece mayor que en los pacientes con otros polimorfismos, con diferencias que se aproximan a la significación estadística al comparar la talla adulta con la talla genética. No obstante, esta respuesta al tratamiento no exime de la existencia de una alteración en el funcionamiento de IGF-1R ya que como se cita en algunas de las fuentes revisadas en ocasiones pacientes con mutación responden al tratamiento con rGH por diversos motivos: acción directa de la GH en tejidos periféricos, saturación de los IGF-1R o mayor expresión de IGF-1R son algunos de los mecanismos propuestos<sup>(40)</sup>.

Al comparar las formas alélicas de este polimorfismo se obtiene una tendencia de los pacientes homocigotos a presentar una baja talla genética y un menor perímetro cefálico al nacimiento. Los niveles de IGF-1 de los pacientes heterocigotos son superiores a los normales para la edad de los pacientes, así como los de BP3 en ambos alelos. Todo esto podría apuntar a una mayor afectación funcional del receptor en los pacientes heterocigotos. Aunque la respuesta al tratamiento en ambas formas alélicas es semejante.



### **6.8. ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO IVS(+72)A/G (EXÓN 15)**

Los pacientes con el polimorfismo IVS(+72)A/G presentan unos antecedentes personales y familiares similares a los pacientes sin polimorfismo, y parecen no ser recién nacidos PEG. El grupo de pacientes con otros polimorfismos con el que se ha comparado a estos pacientes sí presentan el antecedente de presentar una menor peso al nacimiento.

Los pacientes con el polimorfismo IVS(+72)A/G parecen iniciar el tratamiento con GH con mayor afectación de la talla que los pacientes sin polimorfismo y los pacientes con otros polimorfismos.

Los pacientes con polimorfismo IVS(+72)A/G presentan unos datos analíticos muy similares a los pacientes sin polimorfismo con niveles de IGF-1 y BP3 dentro de los límites normales para la edad. Existe diferencia estadísticamente significativa con los niveles de IGF-1 de los pacientes que presentan otros polimorfismos en los que se encuentran elevados.

La respuesta al tratamiento durante el primer año parece mayor en los pacientes con este polimorfismo, con diferencias significativas frente al grupo de pacientes con otros polimorfismos y con diferencias próximas a la significación estadística al compararlo con pacientes sin polimorfismo. Esta buena respuesta se mantiene a lo largo del seguimiento de manera que los pacientes con este polimorfismo parecen mejorar más su talla adulta que los pacientes con otros polimorfismos, especialmente al comparar la talla final con la talla genética.

### **6.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Se trata de pacientes seleccionados con unas características específicas ya que son pacientes con baja talla controlados en una consulta de endocrinología pediátrica y con alguna de estas características: baja talla extrema del paciente o genética, mala respuesta al tratamiento con rGH. Esto limita la extrapolación de estos resultados a la población general.

Al dividir en los diferentes subgrupos la muestra se obtienen en algunas ocasiones tamaños muestrales demasiado reducidos lo que limita en ocasiones la valoración de algunos resultados y la obtención de diferencias estadísticamente significativas.

Existe un escaso número de pacientes sin polimorfismos en la muestra con los que comparar los datos de los pacientes con polimorfismos y/o mutaciones.

#### **6.10. CONSIDERACIONES PARA EL FUTURO**

Para conocer la verdadera prevalencia de mutaciones y polimorfismos en la población general debería realizarse un estudio poblacional aleatorizado, aunque esto es realmente difícil por las connotaciones éticas que conllevaría.

Futuros estudios con un tamaño muestral mayor podrían ayudar a dictaminar si la presencia de determinados polimorfismos en un paciente conllevan un riesgo aumentado de presentar alteraciones en el crecimiento y desarrollo así como una menor respuesta al tratamiento con rGH.

## **7. CONCLUSIONES**

- La presencia de polimorfismos de IGF-1R se asocia con recién nacidos pequeños para la edad gestacional, sobre todo dependiente de la longitud, que posteriormente no consiguen realizar un catch-up espontáneo.
- IVS(+72)A/G y E103E son los polimorfismos encontrados con mayor frecuencia.
- Los pacientes que presentan polimorfismos de IGF-1R suelen asociar niveles elevados de IGF-1 e IGF-BP-3.
- La respuesta al tratamiento con rGH parece ser menor en los pacientes que presentan algún polimorfismo del IGF-1R respecto a la talla adulta.
- Los pacientes que presentan el polimorfismo IVS(+72)A/G se comportan de forma similar a los no afectados de polimorfismo, en cuanto a respuesta a rGH.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas. El niño de baja talla. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010; Vol 1:236-54.
2. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clinical Endocrinology.* 2010; 72: 721–728.
3. Clayton P, Bonnemaire M, Dutailly P, Maisonneuve P, Naudin L, Pham E, et al. Characterizing Short Stature by Insulin-like Growth Factor Axis Status and Genetic Associations: Results From the Prospective, Cross-sectional, Epidemiogenetic EPIGROW Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6):E1122–E1130.
4. Guyton A, Hall J et al (2005): *Tratado de fisiología médica*, Elsevier, Madrid.
5. Granada M. Factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de transporte. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(7):467-75.
6. Walenkamp M, Wit J. Genetic Disorders in the Growth Hormone – Insulin-Like Growth Factor-I Axis. *Horm Res.* 2006; 66:221–230.
7. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev.* 1999; 20:761-87.
8. Bravant G, Von zur Muhlen A, Wuster C, Ranke MB, Kratzsch, J, Kiess W, et al. Serum Insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicentre study. *Horm Res.* 2003; 60:53-60.
9. Granada ML, Murillo J, Lucas A, Salinas I, Llopis MA, Castells I, et al. Diagnostic efficiency of serum IGF-I, IGF-binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and urinary GH measurements in the diagnosis of adult GH deficiency: importance of an appropriate reference population. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143:243-53.
10. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev.* 1998; 19:203-23

11. Frystyk J. Use of free and total IGF assays in clinical practice and research. Pituitary and periphery: communication in and out. Trowbridge: BioScientifica. The Cromwell Press. 2003; 3:175-9.
12. Denley A, Cosgrove LJ. Molecular interactions of the IGF system. Cytokine Growth Factor Rev. 2005; 16:421.
13. Baserga R. Customizing the targeting of IGF-1 receptor. Future Oncol. 2009; 5:43.
14. Ester WA, van Duyvenvoorde HA, Witt C, Broekman AJ, Ruivenkamp CA, Govaerts LC, et al. Two short children born small for gestational age with insulin-like growth factor 1 receptor haploinsufficiency illustrate the heterogeneity of its phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(12):4717-27.
15. Labarta JI, BarrioE, Audi L, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, De Arriba A et al. Familial short stature and intrauterine growth retardation associated with a novel mutation in the IGF-I receptor (IGF1R) gene. Clinical Endocrinology. 2013; 78:255–262.
16. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med. 2003; 349:2211–2222.
17. Hirschhorn JN, Lettre G. Progress in genome-wide association studies of human height. Horm Res. 2009; 71 Suppl 2:5-13.
18. Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi, J et al. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. 2006; J Clin Endocrinol Metab 90:4679–4687.
19. Wit JM, van Duyvenvoorde HA, Scheltinga SA, de Bruin S, Hafkenscheid L, Kant SG, et al. Genetic evaluation of short stature. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011; 25:1–17.
20. Kruis, T., Klammt G, Galli-Tsinopoulou A. (2010) Heterozygous mutation within a kinase-conserved motif of the insulin-like growth factor I receptor causes intrauterine and postnatal growth retardation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 95, 1137–1142.

21. Inagaki, K., Tiulpakov, A., Rubtsov, P. familial insulin-like growth factor-I receptor mutant leads to short stature: clinical and biochemical characterization. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92:1542–1548.
22. Ester W, Hokken-Koelega AC. Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age: results of large population studies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; Vol. 22(3):415–431.
23. Cortés A, Labarta JI, Ferrandez A, Mayayo E. (Valores de referencia de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina en niños sanos zaragozanos. *An Esp Pediatr* 1999;51:167-174.
24. Kawashima Y, Takahashi S, Kanzaki S. Familial short stature with IGF-I receptor gene anomaly. *Endocr J*. 2012; 59(3):179-85.
25. Ester WA, van Duyvenvoorde HA, de Wit CC, Broekman AJ, Ruivenkamp CA, Govaerts LC, et al. Two Short Children Born Small for Gestational Age with Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Haploinsufficiency Illustrate the Heterogeneity of Its Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(12):4717-4727.
26. Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, Bosch CA, Ruivenkamp CA, Oostdijk W, et al. IGF1, IGF1R and SHOX mutation analysis in short children born small for gestational age and short children with normal birth size (idiopathic short stature). *Horm Res Paediatr*. 2012;77(4):250-60.
27. Rujirabanjerd S, Suwannarat W, Sriro T, Dissaneevate P, Permsirivanich W, Limprasert P. De novo subtelomeric deletion of 15q associated with satellite translocation in a child with developmental delay and severe growth retardation. *Am J Med Genet A*. 2007; 143:271–276.
28. Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn C, de Ridder M, Savage M, Clark A, et al. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6):2720.
29. Walenkamp MJ, Van der Kamp HJ, Pereira AM, Kant SG, van Duyvenvoorde HA, Kruithof MF et al. A variable degree of intrauterine and postnatal growth retardation in a family with a missense mutation in the IGF-I receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3062–3070.
30. Mohn A, Marcovecchio ML, de Giorgis T, Pfaeffle R, Chiarelli F, Kiess W. An insulin-like growth factor-I receptor defect associated with short stature and impaired

carbohydrate homeostasis in an Italian pedigree. *Hormone Research in Paediatrics*. 2011; 76:136–143.

31. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3064–3070.

32. Martins CS, Fernandes-Rosa FL, Espineira AR. The growth hormone receptor exon 3 polymorphism is not associated with height or metabolic traits in healthy young adults. *Growth Horm IGF Res*. 2014; 24(4):123-9.

33. Deming SL, Ren Z, Wen W, Shu XO, Cai Q, Gao Y, et al. Genetic variation in IGF1, IGF1R, IGFBP3, and IGFBP3 in breast cancer survival among Chinese women: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007; 104:309–319.

34. Gunnell D, Lewis S, Wilkinson J, Georgieva L, Davey GS, Day IN, et al. IGF1, growth pathway polymorphisms and schizophrenia: a pooling study. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*. 2007; 144:117–120.

35. Walenkamp MJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, de Mos M, Kalf ME, van Duyvenvoorde HA, Boot AM, et al. Successful long-term growth hormone therapy in a girl with haploinsufficiency of the insulin-like growth factor-I receptor due to a terminal 15q26.2->qter deletion detected by multiplex ligation probe amplification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; Jun;93(6):2421-5

36. Johnston LB, Dahlgren J, Leger J, Gelande L, Savage MO, Czernichow P, et al. Association between insulin-like growth factor I (IGF1) polymorphisms, circulating IGF1, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88:4805–4810.

37. Rietveld I, Janssen JA, van Rossum EF. A polymorphic CA repeat in the IGF1 gene is associated *Clinical Endocrinology*. 2004; 61: 195–203.

38. Rasmussen SK, Lautier C, Hansen L, Echwald SM, Hansen T, Ekstrøm CT, et al. Studies of the variability of the genes encoding the insulin-like growth factor I receptor and its ligand in relation to type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85:1606–1610.



39. Bonafè M, Barbieri M, Marchegiani F, Olivieri F, Ragno E, Giampieri C, et al. Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF1) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF1 plasma levels and human longevity: cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88:3299–3304.
40. Van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev*. 2003; 24:782–801.